

## ОТЗЫВ

официального оппонента, главного специалиста методического отдела Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента Российской академии медицинских наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, Балаболкина Ивана Ивановича на диссертационную работу Трушиной Елены Юрьевны на тему «Клинико-иммунологическая диагностика типов воспаления дыхательных путей в оптимизации терапии у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких», представленной к защите в диссертационный совет Д.208.046.02 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Проблема клинико-иммунологической диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких и оптимизация их терапии в связи с большой распространенностью этих заболеваний и значимостью воспаления в патогенезе данных болезней приобретает особую актуальность.

В настоящее время бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких рассматриваются как хронические обструктивные болезни легких, патогенетическую основу которых составляет воспаление дыхательных путей, которое может быть разным по своим клинико-иммунологическим и морфо-функциональным проявлениям. В то же время в реальной медицинской практике нередко отмечается одинаковый подход к лечению этих заболеваний основанный в основном на применении ингаляционных глюкокортикостероидов и бронхоспазмолитиков, который не всегда является обоснованным и эффективным по результативности проведенной терапии.

В настоящее время обсуждается вопрос о выделении критериев и маркеров для определения разных типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких и установление дополнительных специфических маркеров типов воспаления.

Таким образом, диссертационная работа Трушиной Елены Юрьевны, посвященная клинико-иммунологической диагностике типов воспаления дыхательных путей в оптимизации терапии больных бронхиальной астмой и

хронической обструктивной болезни легких, является актуальным исследованием и представляет большую значимость.

### **Полученные результаты, их научная новизна и достоверность**

Диссертационная работа Трушиной Елены Юрьевны, посвященная усовершенствованию диагностики типов воспаления дыхательных путей на основе комплексной оценки иммунологических маркеров для оптимизации базисной терапии у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, проведена высоком методическом уровне. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов и научных результатов диссертационного исследования определяется достаточным объемом выборки изученных больных (96 больных бронхиальной астмой и 50 больных с хронической обструктивной болезнью легких), а также применением современных методов исследования и статистической оценки полученных результатов исследования, что соответствует поставленной цели и задачам исследования.

Научная новизна диссертации состоит в том, что Трушиной Елены Юрьевны впервые разработана модель диагностики типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких на основе многофакторного анамнеза значимых маркеров. На которую ею получен патент на изобретение.

Соискателем выявлены два эндотипа неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей и впервые предложен алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, что позволило оптимизировать их терапию и предложить ЭВМ для осуществления дифференцированного подхода к определению типа воспаления при данных заболеваниях.

Впервые изучена патогенетическая роль и проведен сравнительный анализ спонтанной и индуцированной продукции цитокинов IL-4, IL-10, IL-6, IL-8 при неаллергической бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких, при этом получены доказательства, что эозинофильный катионный протеин и нейтрофильная эластаза играют существенную роль в формировании типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Впервые обосновано и оптимизировано проведение базисной терапии больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом типов воспаления дыхательных путей.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Автор диссертационной работы впервые предложила собственную концепцию клинико-иммунологического обследования больных бронхиальной астмой и

хронической обструктивной болезнью легких. Результаты настоящего исследования вносят значительный вклад в улучшение диагностики типов воспаления дыхательных путей. Научно обоснована и подтверждена возможность эозинофильного и нейтрофильного типа воспаления у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, предложены дополнительные маркеры изучения типов воспаления дыхательных путей для повышения эффективности терапии у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Предложен алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Автором разработана программа для определения типа воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа Трушиной Елены Юрьевны написана по традиционному плану и включает в себя введение, обзор литературы, описание использованных в работе материалов и методов, главу включающей результаты собственных исследований, главу посвященной обсуждению результатов исследования в виде заключения и выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация написана на 128 страницах машинописанного текста, включает 22 рисунка и 19 таблиц. Список литературы содержит 200 источников, из которых отечественных - 64 работы, иностранных - 136.

В разделе «Введение» соискатель отражает актуальность проблемы, формирует цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость работы.

В обзоре литературы Трушиной Елены Юрьевны представлен обзор данных отечественной и зарубежной литературы, в котором отражено современное состояние проблемы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких на современном этапе. В главе подробно освещены современные представления о патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, о механизмах развития воспаления при этих заболеваниях. Обзор литературы написан хорошо с большим знанием отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Знакомство с обзором литературы оставляет впечатление о большом знании исследователя литературы по изучаемым вопросам. Хотелось также бы отметить высокую компетентность автора в вопросе современной аллергологии и иммунологии.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены дизайн исследования, клиническая характеристика обследованных групп больных,

аллергологические и иммунологические методы, использованные для выполнения работы, в том числе определение IL-4, IL-10, IL-6, IL-8, определение эозинофильного катионного протеина и нейтрофильной эластазы, а также методы статистического анализа. Использование автором методов исследования соответствует цели и задачам диссертационной работы.

В 3 главе диссертации Трушиной Еленой Юрьевной отражены результаты собственных исследований. Автором установлено, что для аллергической бронхиальной астмы характерно повышение индуцированной продукции IL-4, спонтанной и индуцированной продукции IL-10. При неаллергической бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких выявлено повышение спонтанной и индуцированной продукции IL-6 при неаллергической бронхиальной астме и индуцированной продукции IL-8 при хронической обструктивной болезни легких.

Диссертантом определены типы воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей характеризуется повышением количества эозинофилов в индуцированной мокроте и высоким содержанием катионного протеина в крови, нейтрофильный тип воспаления – повышенным абсолютным количеством нейтрофилов и повышенным уровнем нейтрофильной эластазы в крови. Разработана модель диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом выделенных биологических маркеров.

С учетом аллергологических и иммунологических параметров и диагностированных типов воспаления дыхательных путей Трушиной Еленой Юрьевной выявлена гетерогенность неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Выделена два эндотипа по типу воспаления: эозинофильный и нейтрофильный. При эндотипе неаллергической бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления оптимально назначение ингаляционных глюкокортикостероидов в виде монотерапии или в сочетании с бронхолитиками, при эндотипе неаллергической бронхиальной астмы с нейтрофильным типом воспаления – назначение комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в сочетании с бронхоспазмолитическими препаратами. При эндотипе хронической обструктивной болезни легких с эозинофильным типом воспаления обосновано назначение ингаляционных глюкокортикостероидов в дополнение к базисной терапии, при эндотипе с хронической обструктивной болезнью легких с нейтрофильным типом воспаления показана бронхолитическая терапия.

В главе обсуждение результатов проведен полноценный анализ полученных данных. Практические рекомендации сформулированы четко, выводы обоснованы,

полностью отражают результаты проведенного исследования, имеют очевидную новинку практическую значимость. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

### **Степень обоснованности выводов, рекомендаций**

Материал диссертации Трушиной Елены Юрьевны последовательно изложен. Методы, использованные в диссертационной работе являются современными и отражают последние тенденции в области клинической иммунологии и аллергологии. Полученные выводы и рекомендации статистически обоснованы, достоверны и соответствуют содержанию работы.

Основные результаты диссертации полностью опубликованы в 24 печатных работах автора, из них 8 статей опубликованы в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, 1 статья в журнале, включенном в базу данных Scopus, получен патент на изобретение, разработана программа для ЭВМ. Результаты диссертационной работы неоднократно доложены на отечественных конференциях и конгрессах.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет. В дискуссионном плане имею к диссертанту 2 вопроса:

- 1) Назначению каких комбинированных противовоспалительных препаратов диссертант отдает предпочтение при лечении больных с тяжелой бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких?
- 2) Какую роль диссертант придает бактериальной инфекции в развитии неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Трушиной Елены Юрьевны «Клинико-иммунологическая диагностика типов воспаления дыхательных путей в оптимизации терапии у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких» является законченной научно-квалификационной работой, содержащее новое решение актуальной научной задачи по диагностике типов воспаления дыхательных путей в оптимизации терапии у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, имеющей важное научное и практическое значение для клинической иммунологии и аллергологии.

Диссертационная работа Трушиной Елены Юрьевны на тему «Клинико-иммунологическая диагностика типов воспаления дыхательных путей в оптимизации терапии у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов объема

проведенных исследований соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335, от 02 августа 2016 года № 748, от 29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 года № 1024, от 01 октября 2018 года № 1168 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, а ее автор Трушина Елена Юрьевна заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

главный специалист

методического отдела

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,

д.м.н. (14.00.36 клиническая иммунология, аллергология),

профессор, член-корреспондент

Российской академии медицинских наук,

Заслуженный деятель науки

Российской Федерации

Иван Иванович Балаболкин

18.03.2020 года

Подпись И.И. Балаболкина заверяю

Заместитель директора по научной работе

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,

доктор медицинских наук



Елена Вадимовна Антонова

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д.2, стр. 1

Телефон: +7 (499) 134-04-08; сайт: [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru); e-mail: [info@idbras.ru](mailto:info@idbras.ru)