

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, Жесткова Александра Викторовича о научно-практической значимости диссертационной работы 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

Диссертационная работа Трушиной Елены Юрьевны посвящена актуальной проблеме поиска дополнительных маркеров и критериев диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

В настоящее время бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких представляют собой гетерогенные заболевания с развитием различных вариантов и форм патологии, в основе которых лежат патогенетические механизмы, обусловленные разными типами воспаления дыхательных путей. Тип воспаления дыхательных путей значительно отличается у больных с различными фенотипами, как бронхиальной астмы, так и хронической обструктивной болезнью легких, что имеет принципиальное значение в выборе терапии при данной патологии.

В настоящее время актуальным вопросом медицины является изучение маркеров различных типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. По данным литературы приводятся результаты по изучению многих биохимических, иммунологических показателей, однако работы носят противоречивый характер.

Изложенное выше подтверждает, что диссертационная работа Трушиной Елены Юрьевны, ставящая целью усовершенствовать диагностику типов воспаления дыхательных путей на основании комплексной оценки иммунологических маркеров для оптимизации базисной терапии у больных неаллергической бронхиальной астмой

и хронической обструктивной болезнью легких, является своевременной и крайне актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений. Впервые определены основные дифференциально-диагностические критерии типов воспаления дыхательных путей.

Впервые разработана модель диагностики типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких на основе многофакторного анализа наиболее значимых маркеров и получен патент на изобретение. Выделены два эндотипа неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей. Впервые предложенный алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких позволяет оптимизировать терапию при данной патологии. На основании разработанной модели впервые предложена программа для ЭВМ с целью дифференцированного подхода к определению типа воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Изучена 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. Доказано, что эозинофильный катионный протеин и нейтрофильная эластаза играют значимую роль в формировании типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Определены основные дифференциально-диагностические критерии типов воспаления дыхательных путей. Критериями эозинофильного воспаления дыхательных путей являются количество эозинофилов в индуцированной мокроте и эозинофильный катионный протеин в крови, критериями нейтрофильного воспаления дыхательных путей – абсолютное значение нейтрофилов и нейтрофильной эластазы в крови. Впервые обоснована и оптимизирована базисная терапия больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом типов воспаления дыхательных путей.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень работы. Результаты получены при изучении достаточного объема данных, полученных при комплексном клиническом, инструментальном, лабораторном обследовании 163 человек, из них 96

больных с бронхиальной астмой, 50 больных с хронической обструктивной болезнью легких и 17 здоровых лиц.

Применялись непараметрические методы статистического исследования. При сравнении групп между собой использовали критерий Манна-Уитни. Проведен многофакторный анализ для определения значимых факторов и их взаимосвязи между собой с использованием метода корреляционного анализа по Спирмену. Применялся ROC-анализ и метод χ^2 .

Работа апробирована на межкафедральном заседании Пензенского института усовершенствования врачей - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания №23А от 15.10.2019 года), результаты исследования были представлены на межрегиональных научно-практических конференциях в 2016, 2017, 2018 гг., Всемирном конгрессе по астме, ХОБЛ и иммунопатологии в 2018 г., Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» в 2018), конкурсе на получение стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов в 2019 г.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Полученные автором результаты обладают высокой теоретической и практической ценностью, дают научное обоснование выделенных маркеров и критериев для диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, для оптимального подхода к лечению данной патологии с учетом типов воспаления.

Результаты настоящего исследования вносят существенный вклад в улучшение диагностики типов воспаления дыхательных путей. Научно обосновано и подтверждено два возможных типа воспаления – эозинофильный и нейтрофильный у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. В результате проведенной работы предложены дополнительные маркеры изученных типов воспаления дыхательных путей для совершенствования диагностики и 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, который позволяет повысить эффективность современной противовоспалительной и бронхолитической терапии у пациентов с данной патологией. Впервые разработана программа для определения типа воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной

болезнью легких, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Показана необходимость выделения типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с целью дальнейшего выбора целесообразной терапии.

Научная и практическая значимость подтверждается внедрением результатов работы в учебный процесс на кафедре аллергологии и иммунологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практической работе врачей аллергологического и пульмонологического отделений ГБУЗ «Клиническая больница №4» и врача аллерголога-иммунолога консультативно-диагностической поликлиники «Медицина Для Вас».

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация традиционно включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», главу с результатами собственных исследований, главу обсуждения результатов, заключение, выводы и практические рекомендации; содержит 19 таблиц, 22 рисунка. В библиографическом указателе приведены 200 источников, в том числе 64 работы отечественных авторов и 136 зарубежных источников. Диссертация написана четко и лаконично, хорошим литературным языком. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, связанные между собой внутренней логикой.

Во введении раскрывается актуальность темы, четко и конкретно излагаются цели и задачи исследования, новизна и научно-практическая значимость работы, основные научные положения диссертации.

В главе 1 представлен обзор значимости проблемы такой патологии, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, представлена распространенность заболеваний, описана гетерогенность бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Сделан обзор по изучению типов воспаления дыхательных путей, а также по исследованию эозинофильного катионного протеина и нейтрофильной эластазы при изучаемой патологии. Из обзора с очевидностью вытекает актуальность цели и задач исследования.

Глава 2 включает характеристику дизайна исследования, материалов и методов, использованных в работе. Выбранные методы обследования больных и статистической обработки данных в полной мере соответствует цели и задачам работы. Начальным этапом работы стало разделение обследованных лиц на группы: 1-ая группа (n=49) - больные с неаллергической бронхиальной астмой, 2-ая группа (n=50) - больные с

хронической обструктивной болезнью легких, 3-я группа (группа сравнения, n=47) - больные с аллергической бронхиальной астмой, 4-ая группа (n=17) - здоровые лица.

Помимо традиционных общеклинических методов обследования, у всех лиц исследовали кровь на спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов (IL-4, IL-10, IL-6, IL-8), нейтрофильную эластазу и эозинофильный катионный протеин. В работе использованы современные методы статистической обработки материала.

В главе 3 изложены результаты, полученные лично автором, показана значимость IL-4 и IL-10 в иммунопатогенезе аллергического (эозинофильного) воспаления и IL-6 и IL-8 - нейтрофильного, определены маркеры типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей характеризуется повышенным количеством эозинофилов в индуцированной мокроте и высоким уровнем эозинофильного катионного протеина в крови, нейтрофильный тип воспаления - повышенным абсолютным значением 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 маркеров. Завершающим этапом стало определение эндотипов неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, на основании которых оптимизирована базисная терапия больных.

Глава 4 содержит обсуждение полученных результатов, их интерпретацию.

В заключении аргументированы основные научные положения. Выводы и практические рекомендации логично следуют из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертации, полностью отражают результаты исследования, отличаются четкостью формулировок и обоснованностью.

Подтверждение опубликования результатов диссертации в научных изданиях

По теме диссертации опубликовано 24 работы, из них 8 статей опубликованы в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, из них 1 статья в журнале, включенном в базу данных Scopus, получен патент на изобретение, разработана программа для ЭВМ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Диссертационная работа посвящена изучению иммунопатогенеза бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, роли эозинофильного катионного протеина и нейтрофильной эластазы в формировании типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Отдельные стилистические ошибки не снижают ценности диссертационного исследования, которое заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертация Трушиной Елены Юрьевны «Клинико-иммунологическая диагностика типов воспаления дыхательных путей в оптимизации терапии у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких» представляет собой самостоятельное законченное научно-квалификационное исследование, заключающее решение важной научной проблемы – определение дополнительных маркеров и выделение критериев для диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких и оптимизации базисной терапии у больных с данной патологией. Разработка алгоритма определения эндотипа неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких и выбора базисной терапии имеет важное значение в работе практического врача.

Изложенное выше свидетельствует, что 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

