

**Заключение Комиссии Диссертационного Совета Д.208.046.02 при ФБУН МНИИЭИ им. Н.Г. Габричевского Роспотребнадзора по докторской диссертации Костиной Елены Михайловны «Специфическая и неспецифическая иммунотерапия некоторых клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы», представленной на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09. – «клиническая иммунология, аллергология»**

Диссертационная работа Костиной Елены Михайловны соответствует специальности 14.03.09. – «клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки).

**Научный консультант** – заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Молотиллов Борис Александрович.

Работа посвящена изучению «инфекционно-обусловленной» формы бронхиальной астмы, разработке аллерго-иммунологических и молекулярно-генетических критериев некоторых ее клинико-патогенетических вариантов, оптимизации подходов к выбору метода специфической и неспецифической иммунотерапии. Научные положения, разработанные диссертантом, дополняют представления о данной форме бронхиальной астмы, позволяют выделить ее в самостоятельный фенотип патологии и обосновать новые подходы к диагностике и терапии выделенных вариантов.

Автор обосновал, что фенотип «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы неоднороден по аллергологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим критериям. По ведущему патогенетическому механизму автор выделил три варианта внутри фенотипа «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы: «инфекционно-атопический», «инфекционно-псевдоатопический» и смешанный. Доказано, что при «инфекционно-атопическом» варианте ведущим патогенетическим механизмом являются IgE-опосредованные реакции с формированием сенсибилизации к аллергенам *Neisseria perflava* и *Staphylococcus aureus*, с повышенным синтезом специфических IgE антител к бактериальным аллергенам, повышением уровня общего IgE и продукцией цитокинов Th2 иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-10). Показано, что в патогенезе «инфекционно-псевдоатопического» варианта изучаемой формы бронхиальной астмы ведущую роль играют не IgE-опосредованные реакции с преобладанием неспецифических реакций и продукцией цитокинов Th1 иммунного ответа (INF- $\gamma$ ).

Проведенный автором анализ основных клинико-иммунологических критериев клинического варианта «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом показал, что особенностями данного варианта астмы является тяжелое, не контролируемое течение, применение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов и значительное снижение функции внешнего дыхания. Доказано, что в основе патогенеза данного варианта

«инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы лежит сочетание Th1 и Th2 типов иммунного реагирования. Впервые выявлено, что в патогенезе смешанного варианта «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы принимает участие лейкотриеновый механизм, который проявляется: связью с полипозным риносинуситом, более тяжелой степенью тяжести астмы, сочетанием с отеком Квинке, крапивницей и статистически значимым повышением уровня лейкотриенов суммарных C4D4E4 и B4.

Было обнаружено, что у больных с «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмой преобладает гетерозиготный генотип по цитокинам: СТ ИЛ-4 (С-589Т), GA ИЛ-10 (G-1082A) и GA ИЛ-17A (G-197A). Впервые выявлено, что у больных с «инфекционно-атопическим» вариантом астмы преобладает генотип СТ ИЛ-4 (С-589Т), у больных с «инфекционно-псевдоатопическим» вариантом – генотип GA ИЛ-17A (G-197A). Выявлена взаимосвязь повышенных уровней общего IgE и ИЛ-4 с генотипом СТ ИЛ-4 (С-589Т), уровня ИЛ-17 с генотипом GA ИЛ-17A (G-197A). Результаты молекулярно-генетического исследования подтверждают существование различных вариантов внутри фенотипа «инфекционно-обусловленная» бронхиальная астма.

На основании выделенных дифференциально-диагностических критериев изученных вариантов «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы предложен алгоритм выбора специфической и неспецифической иммунотерапии. Доказано, что эффективность иммунотерапии определяется ведущим патогенетическим механизмом. Установлено, что аллергенспецифическая иммунотерапия является патогенетически обоснованным методом терапии «инфекционно-атопического» варианта бронхиальной астмы с доказанным видом сенсибилизации к бактериальным аллергенам. Оптимальным лечением больных с «инфекционно-псевдоатопическим» вариантом является назначение бактериальных иммунокорректоров – рузама и ВП-4. Доказано, что проведение комбинированной терапии дезоксирибонуклеиновой кислотой (деринат) с включением антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) оптимально при смешанном варианте бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом.

Практическая значимость работы определяется возможностями разработанного в исследовании диагностического алгоритма некоторых клинко-патогенетических вариантов «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы. Выделены основные маркеры, определяющие ведущий патогенетический механизм, и определены пороговые значения наиболее значимых аллерго-иммунологических и молекулярно-генетических показателей для дифференциальной диагностики различных клинко-патогенетических вариантов «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью.

На основании диагностического алгоритма обоснована терапевтическая эффективность и безопасность применения различных методов иммунотерапии у больных с клинко-патогенетическими вариантами «инфекционно-обусловленной» бронхиальной

ной астмы. Предложен алгоритм выбора метода иммунотерапии различных клинко-патогенетических вариантов бронхиальной астмы с учетом ведущего патогенетического механизма. В практическое здравоохранение внедрен новый способ лечения больных смешанным вариантом «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом – комбинация дезоксирибонуклеиновой кислоты (дерината) с антагонистом лейкотриеновых рецепторов (монтелукастом). Оформлено рационализаторское предложение «Способ лечения инфекционно-обусловленной формы бронхиальной астмы в сочетании с полипозом носа» (удостоверение на рационализаторское предложение №60 от 14.10.2013 г., выданное БРИЗом ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России). Показано преимущество назначения бактериальных иммуномодуляторов у больных с «инфекционно-псевдоатопическим» вариантом бронхиальной астмы по сравнению со стандартной противовоспалительной терапией глюкокортикостероидами.

Дифференцированный подход к проведению специфической и неспецифической иммунотерапии позволил повысить клиническую эффективность лечения больных с «инфекционно-обусловленной» бронхиальной астмой, т.е. повысить контроль бронхиальной астмы, уменьшить частоту, длительность и тяжесть обострений, снизить частоту ОРЗ/ОРВИ, уменьшить степень тяжести бронхиальной астмы и объем базисной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидными препаратами, улучшить функцию внешнего дыхания. Клиническая эффективность иммунотерапии сопровождалась нормализацией иммунологических параметров в системе нейтрофильного фагоцитоза, Т-клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и цитокиновой иммунорегуляции. Комбинированная иммунотерапия оказала положительное влияние на уровни лейкотриенов суммарных C4D4E4 и B4.

Предложенный алгоритм дифференциальной диагностики различных клинко-патогенетических вариантов бронхиальной астмы и дифференцированного подхода к выбору оптимального метода иммунотерапии внедрены в работу аллергологических отделений и аллергологических кабинетов поликлиник ГБУЗ «Пензенская клиническая больница №4» и ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко», (г.Пенза), ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4», (г. Саранск, Республика Мордовия), а также в учебный процесс кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. Подготовлены учебные пособия и методические рекомендации для врачей.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы доложены и представлены на международных, всероссийских, региональных научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 49 научных работ, в том числе 24 статьи в изданиях, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, 3 методических и учебных пособия, материалы которых используются в

лекциях и практических занятиях при подготовке врачей аллергологов-иммунологов, терапевтов, врачей общей врачебной практики на кафедре аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

Анализ проверки диссертации и автореферата с помощью системы «Антиплагиат» и на страницах сайта «Плагат нет» (версия 0.8.6.0) показал, что в тексте диссертации и автореферате имеются совпадения с данными литературы. Совпадения имеют ссылки на источники заимствования и авторов.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного Совета.

В качестве **ведущей организации** рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального Медико-биологического агентства» (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России),

д.м.н., профессор Осипова Галина Леонидовна.

Согласие ведущей организации имеется.

В качестве **официальных оппонентов** предлагаются:

**1.Ненашева Наталья Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**2.Балаболкин Иван Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Медицинских Наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Института педиатрии им. Г.Н.Сперанского ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, президент ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

**3.Бержец Валентина Михайловна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией по разработке препаратов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Российской академии медицинских наук.

Согласие оппонентов имеются.

Заключение подготовили Члены Диссертационного Совета:

1.доктор медицинских наук, профессор Грачева Н.М.

2.доктор медицинских наук, профессор Бляхер М.С.

3.доктор биологических наук Лахтин В.М.

