

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Тимчик Виктории Геннадиевны на тему:

**«Инфекционное и неинфекционное воспаление бронхолегочной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких»**  
представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

### **Актуальность темы.**

Диссертационная работа посвящена важнейшей проблеме современной пульмонологии – наличию и характеру воспаления респираторной системы у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). У больных БА и ХОБЛ имеются различные варианты воспаления. Это может быть сенсibilизация инфекционными и атопическими аллергенами, инфекционное и другие варианты воспаления. В диссертации разносторонне анализируются важные в научном и практическом отношении иммунологические механизмы воспаления, сопровождающиеся сенсibilизацией и аллергией. Диагностика наличия, характера и выраженности воспаления и связанные с этим тяжестью и характером течения БА и ХОБЛ необходимы для решения вопроса о выборе персонализированной, в частности, элиминационной и другой терапии.

### **Научная новизна.**

Впервые была использована комплексная оценка сенсibilизации, включающая три характеристики: множественность, выраженность и сочетанность, причем сенсibilизация к 4-м и более атопическими аллергенам отмечена в три и более раз чаще, чем сенсibilизация инфекционными аллергенами. Для суммарной оценки реакции на инфекционные и атопические АГ антителами класса IgE впервые были сформированы показатели, обозначенные как инфекционный и атопический потенциалы, представляющие суммы IgE к инфекционным и атопическим аллергенам.

Впервые было сформировано комплексное представление об аллергическом воспалении, включающее клиническую симптоматику, результаты определения специализированных IgE и IgG к бактериальным и атопическим аллергенам, лабораторные критерии активности воспаления, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, цитологическую характеристику спонтанной мокроты, уровни цитокинов в периферической крови и функциональную характеристику органов дыхания.

Впервые было установлено, что у здоровых и больных имеется статистически достоверная корреляция между специализированными IgE и IgG не только к данному микробу, но и между *Strept. pneumon*, *Haemofil influenzae* и, частично, *Neisseria perflava*. Это позволяет высказать предположение о наличии координированных действий макроорганизма по защите от респираторной бактериальной микрофлоры (*Strept. pneumon*, *Haemofil influenzae* IgE, IgG).

У больных БАСТ с ХОБЛ и ХОБЛ при среднем и высоком уровнях Feno впервые была получена достоверная отрицательная корреляция Feno с процентным содержанием макрофагов и достоверная положительная корреляция с процентным содержанием нейтрофилов. Это свидетельствует об особой роли нейтрофилов в патогенезе воспаления у больных ХОБЛ и подтверждает роль Feno, как маркера воспаления у этих пациентов. У

больных ХОБЛ отмечен достоверно более низкий уровень Fe<sub>50</sub> в сравнении с больными БА, что еще раз подтверждает отличие воспаления у больных БА и ХОБЛ.

Необходимо особо отметить впервые установленную связь между сенсibilизацией и уровнями цитокинов, отличающуюся у больных с клинически выраженной аллергией и без аллергии. У обследованных без аллергии имеется достоверная связь между инфекционным потенциалом G и инфекционным потенциалом E при всех уровнях цитокинов. У больных с аллергией тоже имеется достоверная связь между этими потенциалами, но только при низком и среднем уровнях цитокинов, что может рассматриваться как один из патогенетических механизмов аллергических реакций.

#### **Степень обоснованности и достоверность научных положений и рекомендаций.**

В основу работы положены результаты углубленного клинико-инструментального и иммунологического обследования 210 пациентов, с разбиением на группы сравнения. Общее количество обследованных достаточно для получения статистически достоверных выводов и достижения поставленной цели исследования, заключающейся в установлении наличия и характера аллергического воспаления бронхов у больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ с целью разработки методов комплексной диагностики и оценки возможностей персонализированной терапии больных обследуемых групп.

Структура диссертации соответствует цели и задачам проводимого исследования. Клинические, лабораторные и инструментальные методы, примененные автором для оценки результатов исследования, адекватны и информативны. Полученные данные обработаны на основе программного пакета Statistika 6.0 for Windows с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики в связанных и несвязанных выборках, а также с использованием корреляционного анализа, что говорит о высоком методическом уровне автора и его диссертационного исследования.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, а полученные результаты достоверны. Основные положения диссертации и выводы достоверны и логично вытекают из содержания работы. Практические рекомендации подкреплены полученными результатами и позволяют совершенствовать диагностику БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ. Личное участие диссертанта при выполнении исследований не вызывает сомнения.

**Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций**, сформулированных в диссертационном исследовании заключается в том, что усовершенствована индивидуальная диагностика сенсibilизации с учетом выраженности, сочетанности и комплексности действия аллергенов, что облегчает выбор элиминационной терапии, установлены критерии этапности и выраженности воспалительного процесса бронхолегочного аппарата у больных БА в сочетании с ХОБЛ по результатам цитологического исследования мокроты и определена возможность дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ, оценки выраженности воспаления и динамики активности воспаления по уровню NO в выдыхаемом воздухе.

#### **Реализация и апробация работы.**

Основные результаты научных исследований автора по теме диссертации опубликованы в 8 печатных работах, в том числе 2 в зарубежных журналах и 5 в журналах перечня Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК), а также и нашли отражение в многочисленных публичных устных выступлениях.

Результаты работы были доложены на II Петербургском форуме оториноларингологов России (СПб., 2013), на научной конференции молодых ученых «Булатовские чтения» (СПб., 2014, 2015, 2016), на VIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2013), на IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014), на VI Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунологические заболевания – проблема XXI века» (СПб., 2014), на X Евразийской научной конференции Донозоология – 2014 (СПб., 2014), на VIII и IX Научно-практической конференции – «Воронцовские чтения Санкт-Петербург - 2015 и 2016»

(СПб., 2015 и 2016), на IV Всероссийском межрегиональном Конгрессе «Балтийский медицинский Форум» (СПб., 2015), на X Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия – 2015» (СПб., 2015).

Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.П.Черноруцкого с клиникой в программах обучения студентов ПСПбГМУ им. акад.И.П.Павлова, а также циклов последипломного образования.

#### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертация изложена на 115 страницах, содержит 3 главы, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 152 источника, из которых 15 отечественных и 137 зарубежных. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 11 рисунками.

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, содержатся сведения о научной новизне, приводятся практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

В первой главе (обзор литературы) приведены современные сведения о воспалении органов дыхания у больных БА, ХОБЛ и при их сочетании, возможностях иммунологической и цитологической диагностики воспаления, роли оксида азота как маркера воспаления и уровня цитокинов у этих пациентов. Представленный литературный обзор обосновывает актуальность выполненного исследования.

Во второй главе представлена общая характеристика обследованных пациентов, описание методик лабораторных и инструментальных исследований, используемых автором.

Третья глава (результаты исследований) включает четыре раздела соответственно четырем задачам, решение которых составляет основное содержание диссертации.

При решении первой задачи (клинико-функциональные и иммунологические варианты воспаления, проявляющиеся сенсibilизацией и аллергией у больных БА, ХОБЛ и БА в сочетании с ХОБЛ) было установлено, что сенсibilизация атопическими и инфекционными аллергенами может быть как при наличии (больные БА, БА+ХОБЛ), так и при отсутствии соответствующей аллергической клинической симптоматики у здоровых, больных ХОБЛ и ВП. У всех обследованных преобладала сенсibilизация к неинфекционным аллергенам, отмеченная в три и более раз чаще, чем сенсibilизация инфекционными аллергенами. У здоровых и больных имелись разные варианты сочетания атопической и инфекционной сенсibilизации. Чаще была значительно выражена сенсibilизация атопическими и незначительно - инфекционными аллергенами.

У здоровых и больных выявлена достоверная корреляция между специализированными IgE и IgG как по одному микроорганизму, так и между *Strept. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и, частично, *Neisseria perflava*. В отношении *Staph. aureus* такие корреляционные связи не отмечены. Полученные данные позволяют диссертанту высказать предположение о наличии координированных действий макроорганизма по защите от патогенной респираторной бактериальной микрофлоры (*Strept. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* IgE, IgG). Ответ макроорганизма на действие непатогенной и условно патогенной микрофлоры не сопровождается полноценной координацией (*Neisseria perflava*, *Staph. aureus* IgE, IgG). В этой главе впервые сформировано представление о инфекционном потенциале E (ИНПЕ - сумма IgE к микробам) и инфекционном потенциале G (ИНПГ - сумма IgG к тем же микробам). Оказалось, что формирование аллергической симптоматики не зависит от величины и соотношения ИНПЕ и ИНПГ.

Вторая задача диссертации заключалась в выявлении особенностей клиничко-цитологических вариантов воспаления с учетом цитологического исследования мокроты у больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ. Анализ цитологического исследования мокроты позволил автору сделать выводы о том, что помимо эозинофильного и

нейтрофильного фенотипов имеются эпителиальный, макрофагальный, лимфоцитарный и моноцитарный фенотипы, о преобладании эозинофильного фенотипа мокроты у больных БАСТ и нейтрофильного у больных ХОБЛ. Сопоставление данных цитограммы мокроты с показателями, характеризующими воспаление (СОЭ) и функциональное состояние легких (ОФВ1%Д) подтверждает системный характер воспаления у обследованных пациентов.

При решении третьей задачи диссертации (установление возможности определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у обследуемых больных) было установлено, что FeNO зависит от тяжести течения БА (у больных БАТТ и БАСТ FeNO достоверно выше, чем у больных БАЛТ) и фазы БА (в фазу обострения FeNO достоверно выше, чем фазу ремиссии). У больных ХОБЛ отмечен достоверно более низкий уровень FeNO, чем у больных БА. Полученные данные позволяют использовать FeNO для клинической характеристики состояния больных БА и ХОБЛ.

Четвертая задача заключалась в определении уровней некоторых цитокинов (ЦК) сыворотки крови, их участия в патогенезе сенсбилизации и возможностей использования этих данных для назначения антицитокиновой терапии больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ. Оказалось, что уровни ЦК имеют большой диапазон у обследованных всех групп, а частоты сочетания нескольких ЦК одного уровня существенно не отличается. У 22-64% обследованных имелись одновременно высокие уровни нескольких ЦК независимо от группы обследованных. Результаты изучения уровней ЦК, сочетаний ЦК, позволили диссертанту утверждать, что уровни ЦК, сочетания их с различными уровнями не могут быть использованы для целей клинической диагностики – нозологической диагностики, оценки тяжести течения заболевания и выбора индивидуальной терапии, включая антицитокиновые препараты.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие **вопросы**:

- 1) Какие клинико-функциональные критерии Вы использовали для выделения группы больных с сочетанием БА+ХОБЛ и дифференцирования их от групп пациентов с БА средней тяжести и с ХОБЛ?
- 2) Какое значение с точки зрения возможного выбора лечебной тактики могут иметь выделенные Вами фенотипы: эпителиальный, характеризующий степень повреждения слизистой оболочки и макрофагальный, отражающий выраженность защиты?
- 3) Существует множество «невоспалительных» факторов, влияющих на уровень СОЭ. Почему именно СОЭ Вы выбрали в качестве одного из маркеров активности воспалительного процесса?
- 4) При оценке уровня FeNO у больных БА проводили ли Вы сопоставление с приемом пациентами ингаляционных глюкокортикостероидов, включая их дозировки и комплайнс больных к предписанной базисной терапии?

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационного исследования. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, читаются с интересом. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в проведенное исследование сомнений не вызывает. Имеющиеся опечатки не снижают общего хорошего впечатления о работе, а выявленные замечания не имеют принципиального значения.

### Заключение

Диссертационная работа Тимчик Виктории Геннадиевны на тему:

«Инфекционное и неинфекционное воспаление бронхолегочной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Глеба Борисовича Федосеева является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение актуальной научно-практической задачи – проведение комплексной оценки инфекционного и неинфекционного воспаления органов дыхания у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и сочетанием бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких, расширившее представление об этиологии, патогенезе и клинике данных заболеваний, что имеет важное значение для пульмонологии.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, обоснованности выводов и положений диссертация Тимчик Виктории Геннадиевны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. с изменениями от 21.04.2016г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

#### Сведения об оппоненте:

Серда Виталий Петрович, доктор медицинских наук доцент (+7-911-911-40-23, [seredavitaly@bk.ru](mailto:seredavitaly@bk.ru), г.Санкт-Петербург, Пушкин, Красносельское шоссе, д.28/5, кв.17), ООО «ММЦ «СОГАЗ» (Санкт-Петербург, ул. М.Конюшенная д.8А, т. 406-88-88), Заведующий стационаром – старший врач-терапевт.

**Заведующий стационаром – старший врач-терапевт ООО «ММЦ «СОГАЗ»**

доктор медицинских наук доцент

«29» мая 2017 года



**Серда Виталий Петрович**

Подпись д.м.н. Серды Виталия Петровича заверяю.

«29» мая 2017 года

Руководитель отдела персонала  
СМУ - Неакова С.Ю.