

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Желениной Людмилы Александровны о диссертации Баранова Дмитрия Зафаровича на тему: «Роль аллергического и инфекционного воспаления в развитии бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетания», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 – пульмонология.

Актуальность темы. Увеличение числа больных с бронхообструктивными заболеваниями и, в первую очередь, ХОБЛ, в том числе у женщин, ухудшающаяся экологическая обстановка, предрасполагающая к развитию ХОБЛ, недостаточная изученность вопросов патогенеза сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ, отсутствие единого консенсуса по критериям диагностики этого заболевания, а также потребность в расширении представлений о вкладе инфекционного воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и роли аллергического воспаления в развитии ХОБЛ делают безусловно актуальной тему диссертационной работы Д.З. Баранова.

Диссертант в качестве *цели исследования* определил оценку аллергического и инфекционного воспаления в развитии бронхообструктивных заболеваний (бронхиальной астмы, ХОБЛ, ПБАХ – перекрест бронхиальной астмы и ХОБЛ), а также взаимоотношения данных видов воспаления при изучаемых патологиях. На мой взгляд, выделение группы пациентов с диагнозом ПБАХ и изучение у них воспалительного профиля имеет большое практическое значение. Выделение этой группы пациентов имеет определенные трудности, так как в эту группу могли попасть больные БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ремоделирование). Чтобы избежать этой ошибки автор применил испанские критерии диагностики ПБАХ. Больные БА были разделены на 3 группы в зависимости от этиопатогенеза заболевания: аллергическая (J45.0), смешанная (J45.9) и инфекционно-зависимая. Однако,

согласно современной классификации инфекционно-зависимую форму лучше было бы назвать неаллергической (J45.8). *Хотелось бы уточнить, что побудило автора отступить от принятой классификации БА? В чем принципиальное отличие инфекционно-зависимой БА от неаллергической?*

Для решения поставленных в работе задач была проведена комплексная оценка параметров воспаления, определяемых как в крови, так и местно с учётом клинико-функциональных данных, а также профиля патогенных возбудителей в мокроте у 182 пациентов. Проведённое комплексное обследование пациентов позволило проанализировать маркеры воспаления в различные фазы заболевания (выраженное обострение, стихающее обострение), их значения в зависимости от фенотипических особенностей, а также аллергологического анамнеза и респираторной инфекции.

В работе использованы современные лабораторные (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ и посев мокроты, определение в крови общего IgE, периостина и прокальцитонина) и инструментальные (спирометрия с бодиплетизмографией, эхокардиография, анализ фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе – FeNO) методы исследования.

Научная новизна исследования и научных результатов. Д.З. Барановым проведён анализ таких маркеров воспаления как периостин и прокальцитонин крови, а также FeNO у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и ПБАХ, причем ранее не выполнялось определение данных маркеров в совокупности на одной выборке пациентов, в связи с чем заслуживают внимания новые результаты, полученные автором. Диссертант показал, что такой известный показатель, характеризующий выраженность аллергического воспаления при бронхиальной астме, как периостин может использоваться для оценки наличия аллергического воспаления и при ХОБЛ, поскольку автором впервые продемонстрировано его повышение у пациентов с ХОБЛ с отягощённым аллергологическим анамнезом. Д.З. Баранов впервые показал возможность

использования прокальцитонина крови для диагностики инфекционного воспаления при бронхиальной астме вне зависимости от фазы заболевания, поскольку в проведенном исследовании данный маркер позволял идентифицировать пациентов с бактериальной инфекцией при выраженном и стихающем обострении. Особенности взаимоотношений аллергического и инфекционного видов воспаления при ПБАХ раскрыты в литературе не в полной мере в связи с чем их оценка автором работы представляется весьма актуальной. Диссертантом впервые получены сведения об антагонистическом характере взаимоотношений эозинофилов крови как показателя аллергического воспаления и прокальцитонина крови как маркера инфекционного воспаления у пациентов с ПБАХ.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в расширении представлений о патогенезе ХОБЛ и установлении способа оценки аллергического воспаления при этом заболевании на основании определения периостина крови, причем высокие значения периостина позволяют рекомендовать применение ИГКС у данной категории больных, что должно способствовать достижению лучшего контроля над заболеванием. Полученные Д.З. Барановым выводы относительно роли прокальцитонина в развитии инфекционного воспаления у ряда пациентов с бронхиальной астмой позволяют взглянуть на инфекционное воспаление как на механизм, участвующий в формировании выраженного обострения заболевания, так и в поддержании воспаления даже при стихающем или вялотекущем обострении. При этом диссертантом сформулированы рекомендации по использованию прокальцитонина в качестве индикатора потребности в проведении антибактериальной терапии с учетом клинической картины у пациентов с выраженным или вялотекущим обострением бронхиальной астмы, что, безусловно, имеет практическую ценность, однако требует культурального подтверждения бактериальной инфекции. *Редкое выделение у пациентов с ХОБЛ таких патогенов как пневмококк и гемофильная палочка*

вызывает вопросы. Низкая частота обнаружения этих патогенов могла быть связана с вакцинацией Пневмо-23 и Hib. Оценивался ли автором вакцинальный статус пациентов?

Предложенный автором анализ параметров воспаления при ПБАХ, определяемых в крови или в выдыхаемом воздухе (FeNO), позволяет провести комплексную оценку активности воспаления, выявить его ведущий компонент, что создает теоретическое обоснование для назначения патогенетической терапии.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в исследовании. В основу работы положены результаты общеклинических, инструментальных методов исследования, а также определения периостина и прокальцитонина крови, FeNO. В исследование было включено 182 пациента с разбиением на три группы сравнения: 72 пациента с бронхиальной астмой, 54 пациента с ХОБЛ и 56 пациентов с ПБАХ. Общее количество обследованных достаточно для получения статистически достоверных выводов и достижения поставленной цели. Полученные данные обработаны в операционной среде «Windows7» при помощи программы «SAS Enterprise Guide» (версия 6.1) с использованием современных методов непараметрической статистики. Вышеизложенное позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Реализация и апробация результатов исследования.

В 7 печатных работах (из них 3 – в рецензируемых изданиях ВАК), опубликованных по теме диссертации, содержатся все основные положения данной работы.

Результаты работы были доложены на «XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания» в 2020 году и «XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания» в 2021 году (г. Москва), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием

«Боткинские чтения» в 2021 году (г. Санкт-Петербург), «XVI Национальном конгрессе терапевтов» в 2021 году (г. Москва).

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения терапии №2 НИИ ревматологии и аллергологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, используются в процессе обучения студентов и слушателей цикла постдипломного образования на кафедре терапии госпитальной им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; 8-812-338-67-46; www.lspbgmu.ru; trofvi@mail.ru).

Структура и содержание диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания характеристики пациентов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 176 страницах печатного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 239 источников (120 отечественных и 119 зарубежных).

Во введении Д.З. Баранов приводит информацию об эпидемиологических характеристиках бронхиальной астмы, ХОБЛ и ПБАХ, их влиянии на качество жизни и экономические показатели, освещает состояние изучаемых вопросов в современной литературе, подводя читателя к актуальности проведенного исследования.

Обзор литературы, выполненный диссертантом, отличается подробным описанием механизмов развития бронхообструктивных заболеваний с указанием молекулярных и клеточных участников воспаления, особенностей их взаимодействия, написан хорошим литературным языком. Автор приводит данные о совокупном влиянии внутренней предрасположенности к развитию изучаемых заболеваний и внешних средовых факторов на патогенез. Особое внимание уделено освещению особенностей инфекционного воспаления при бронхиальной астме, аллергического

воспаления при ХОБЛ, а также взаимодействию этих видов воспаления у пациентов с ПБАХ.

В главе «Характеристика пациентов и методов исследования» автор дает информацию о распределении включенных в исследование пациентов по группам в зависимости от их возрастных, гендерных, антропометрических и клинических характеристик. Также в этой главе проведен анализ показателей функции внешнего дыхания пациентов, результаты которого соответствуют имеющимся в литературе представлениям о характере и степени выраженности обструктивных нарушений у изучаемых категорий больных. Приведены данные о применявшихся в диссертационной работе лабораторных, инструментальных методах исследования, а также о выполненной статистической обработке.

Глава «Собственные результаты» посвящена описательному, сравнительному и корреляционному анализу заявленных маркеров воспаления. Так, по данным Д.З. Баранова, периостин является надежным маркером аллергического воспаления при ХОБЛ и бронхиальной астме. Также более высокий уровень периостина наблюдался автором у пациентов с аллергическим и смешанным фенотипами бронхиальной астмы по сравнению с инфекционно-зависимым и у пациентов с выраженным обострением бронхиальной астмы по сравнению с вялотекущим обострением. Анализ значений прокальцитонина характеризует его в качестве маркера инфекционного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой вне зависимости от степени выраженности обострения заболевания, ХОБЛ и ПБАХ. Его более высокие значения отмечены при инфекционно-зависимом варианте бронхиальной астмы по сравнению с аллергическим, а также при выраженном обострении ХОБЛ по сравнению с вялотекущим обострением. *Однако, наиболее часто используемый маркер бактериального воспаления – СРБ, не продемонстрировал подобной динамики. Как автор может объяснить этот факт?*

Результаты изучения фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе позволяют диссертанту характеризовать его как локальный индикатор воспаления нижних дыхательных путей, который повышается как при аллергическом, так и при инфекционном воспалении и служит для суммарной оценки активности воспаления. В работе отмечено значение периостина и FeNO как косвенных показателей характера и степени выраженности обструктивных нарушений.

Анализ общего IgE, параметров воспаления клинического и биохимического анализов крови, посева мокроты подтверждают и расширяют представленные в литературе сведения. Автор приводит данные о возможной роли *Neisseria spp.* в развитии инфекционной аллергии при бронхиальной астме и инфекционного воспаления при ХОБЛ, а также о *P. aeruginosa* в качестве инфекционного патогена при ХОБЛ. *Какая тяжесть течения ХОБЛ была у пациентов с синегнойной инфекцией, получали в анамнезе ли они респираторную поддержку и лечились ли в палатах интенсивной терапии, где могла произойти контаминация патогена?*

В «Обсуждении результатов» диссертант интерпретирует данные проведенного исследования в контексте имеющихся литературных сведений, логически обосновывает отмеченные закономерности, отмечает впервые выявленные особенности, тем самым создает предпосылки к формулировке выводов, практических рекомендаций и научной новизны.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на вопросы заданные в тексте отзыва.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышесказанное позволяет сделать вывод: диссертация Баранова Дмитрия Зафаровича на тему: «Роль аллергического и инфекционного

воспаления в развитии бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетания», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора В.И. Трофимова, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача оценки значения аллергического и инфекционного воспаления в патогенезе бронхиальной астме, ХОБЛ и ПБАХ и взаимоотношений данных видов воспаления при бронхообструктивных заболеваниях, имеющая важное значение для пульмонологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 – пульмонология.

Желенина Людмила Александровна

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

+7 (812) 542-93-57

press@gpmu.org

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Минздрава России,

профессор кафедры детских болезней

им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО

21 февраля 2023 г.

Подпись профессора Желениной Людмилы Александровны заверяю

21 февраля 2023 г.



Желенина Л.А.