

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Харитонов Михаила Анатольевича 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. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – значимая медико-социальная проблема из-за высокой распространенности и инвалидизации больных ХОБЛ. Отмеченный рост заболеваемости ХОБЛ, обусловленный экологическим неблагополучием и возросшим табакокурением, ведет к тому, что данное заболевание выходит на третье место в мире по показателю смертности. При этом критерии назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) пациентам с ХОБЛ до сих пор остаются дискуссионными, что может означать отсутствие терапии ИГКС у ряда пациентов, которым она показана и влиять, в конечном итоге, на показатели инвалидизации и смертности.

Не менее значимой остается в пульмонологии проблема изучения и подбор персонализированных подходов к ведению больных бронхиальной астмой (БА). У пациентов с БА требуется дальнейшее уточнение влияния инфекционного воспаления на развитие и прогрессирование заболевания, потребность в проведении антибактериальной терапии и показания к ее проведению.

Сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ (БА-ХОБЛ) характеризуется выраженными обструктивными нарушениями и худшим качеством жизни пациентов по сравнению с изолированными БА и ХОБЛ. Вместе с тем механизмы взаимного влияния и/или отягощения аллергического и инфекционного видов воспаления при данном заболевании являются до конца не изученными.

В связи с вышеизложенными фактами диссертационная работа Д.З. Баранова, в которой исследуются вопросы патогенеза БА, ХОБЛ и сочетания

БА-ХОБЛ, изучаются маркеры аллергического и инфекционного воспаления, представляется весьма актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов определяется тем, что автором впервые проведена комплексная оценка таких показателей воспаления как периостина и прокальцитонина крови, фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и БА-ХОБЛ. Показано участие изучаемых маркеров в развитии воспаления, их диагностические возможности.

Так, диссертант впервые показал участие периостина в патогенезе аллергического воспаления при ХОБЛ, дополнив современные представления о роли этого вида воспаления в развитии ХОБЛ.

Оценивая диагностическую ценность прокальцитонина для выявления респираторной инфекции у пациентов, страдающих БА, Д.З. Баранов подтвердил роль инфекционного воспаления в патогенезе этого заболевания. Его результаты об индикации прокальцитонином инфекционного воспаления при БА вне зависимости от степени выраженности обострения предоставляют новые сведения о механизмах поддержания воспаления у больных, находящихся в фазе неполного контроля заболевания.

Кроме того, у пациентов с сочетанием БА-ХОБЛ автор установил конкурентный характер взаимоотношений в патогенезе аллергического и инфекционного воспаления между его ключевыми участниками, оцениваемыми по уровню эозинофилов крови и показателем прокальцитонина крови.

Значимость полученных результатов для науки и практики заключается в том, что в результате выполненной работы предложены способы определения потребности пациентов с бронхообструктивными заболеваниями в проведении терапии ИГКС или антибактериальными препаратами, что стало возможным благодаря расширению имеющихся

представлений о патогенезе БА, ХОБЛ и их сочетания. Автор обоснованно предлагает использовать периостин в качестве показателя, характеризующего аллергическое воспаление у пациентов с ХОБЛ, при этом для пациентов с более высокими его значениями следует рассмотреть необходимость назначения ИГКС, которые способны эффективно уменьшать выраженность данного вида воспаления.

Д.3. Барановым установлено, что более высокие значения уровня прокальцитонина крови у пациентов с БА ассоциированы с переносимой респираторной инфекцией, причем эта закономерность отмечена вне зависимости от того находится пациент в фазе выраженного обострения или стихающего. Определение прокальцитонина крови может быть рекомендовано для отбора пациентов с БА, которым при наличии соответствующей клинической картины показано проведение антибактериальной терапии.

В результате исследования установлены и предлагаются автором в качестве критериев воспаления - периостин, прокальцитонин крови и FeNO, комплексная оценка которых особенно у пациентов с сочетанием БА-ХОБЛ позволит оценить суммарную активность воспаления и установить его превалирующий компонент.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в исследовании. Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью – оценкой значения аллергического и инфекционного воспаления в развитии бронхиальной астмы, ХОБЛ и сочетания БА-ХОБЛ, уточнением взаимоотношений аллергического и инфекционного компонентов воспаления при бронхообструктивных заболеваниях. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций подтверждается репрезентативным объемом выборки

(обследовано 182 пациента) с использованием адекватных методов статистического анализа (описательный, сравнительный, частотный и корреляционный анализ), что определяет достоверность выводов и обоснованность практических рекомендаций.

Для достижения цели автором были выполнены 5 задач, решение которых составило основу структуры диссертационной работы, а также выводов и практических рекомендаций.

В дополнение к рутинным лабораторно-инструментальным методам в работе использованы актуальные методы обследования пациентов с бронхообструктивной патологией: комплексная оценка функции внешнего дыхания, оценка фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе, определение общего IgE, периостина и прокальцитонина крови. Все вышеизложенное позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Реализация и апробация результатов исследования. Основные результаты диссертации нашли отражение в 7 печатных работах, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

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, полученные в ходе исследования, внедрены в клиническую практику терапевтического отделения №2 НИИ ревматологии и аллергологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Результаты исследования используются в обучающих программах студентов, а также слушателей цикла

постдипломного образования кафедры госпитальной терапии 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. Материалы работы изложены на 176 страницах печатного текста. Диссертационная работа имеет классическую структуру. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей характеристики больных и методы исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего в себя ссылки на 120 отечественных и 119 зарубежных публикаций. Работа хорошо оформлена, иллюстрирована 14 таблицами и 28 рисунками и отвечает действующим правилам ВАК.

Во «Введении» изложены актуальность проблемы, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель, задачи и основные положения исследования, выносимые на защиту, а также научная новизна, практическая значимость, информация об апробации полученных результатов.

В первой главе «Обзор литературы» полно и последовательно отражена изучаемая проблема. Значимое место в обзоре литературы отводится анализу молекулярных и клеточных основ воспалительных реакций, которые лежат в основе патогенеза изучаемых заболеваний. Автор анализирует возможность развития аллергического воспаления при ХОБЛ, а также возможную роль инфекционного воспаления при БА. Дана подробная характеристика существующих взглядов на вопросы патогенеза сочетанной патологии БА-ХОБЛ.

Во второй главе «Характеристика пациентов и методов исследования» описаны применявшиеся в работе клинические, лабораторные, функциональные методы исследования. Здесь же диссертантом приводятся

данные о пациентах, включенных в исследование, их распределении по группам в зависимости от клинических признаков, инструментах статистического анализа.

Собственные результаты автора и их обсуждение изложены в третьей и четвертой главах. Диссертант в своей работе достоверно установил, что периостин способен выступать в качестве маркера аллергического воспаления у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, подтверждением чего служит более высокий уровень этого белка у пациентов с аллергическим клинико-патогенетическим вариантом БА, а также у пациентов с ХОБЛ и БА с отягощенным аллергологическим анамнезом. Его уровни были также повышены при выраженном обострении БА, что соответствует активации аллергического воспаления, превалирующего при данном заболевании. Корреляционный анализ периостина продемонстрировал его связи с параметрами обструктивных нарушений по данным ФВД.

Д.З. Барановым при исследовании прокальцитонина крови у пациентов с БА было установлено, что его более высокие уровни наблюдались у пациентов с инфекционно-зависимым фенотипом заболевания, а также переносящих респираторную инфекцию. При ХОБЛ прокальцитонин показал свою значимость как маркер выраженности обострения заболевания, поскольку пациенты с выраженным обострением имели его более высокие значения, чем те, кто переносил вялотекущее обострение.

Автором отмечены положительные корреляционные связи прокальцитонина с маркерами инфекционного воспаления у пациентов с ХОБЛ и БА-ХОБЛ.

Для изучения локального воспаления в нижних дыхательных путях диссертант оценивал значения FeNO. Последняя в данной работе была ассоциирована не только с показателями активности аллергического воспаления, но и инфекционного, а также с функциональными параметрами бронхообструкции, что позволило автору резюмировать о ее значимости в

качестве маркера совокупной оценки активности воспаления и лабораторного индикатора выраженности обструктивных нарушений.

Исследование возбудителей в мокроте позволило диссертанту сделать вывод о том, что *P. aeruginosa* и *Neisseria spp.* являются агентами, вызывающими инфекционное воспаление при ХОБЛ, а последняя бактерия может быть ответственна за развитие инфекционной аллергии при БА.

В главе «Обсуждение результатов» проводится анализ полученных результатов с использованием данных отечественной и зарубежной литературы.

Заключение, выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

Автореферат диссертации Д.З. Баранова соответствует основным положениям работы. Личный вклад соискателя в проведенное исследование сомнений не вызывает.

Вопросы и замечания по оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации, нет. Однако есть недостатки и замечания, выявленные при рецензировании диссертации и автореферата, среди которых следующие:

1. Встречается небольшое количество орфографических и технических ошибок, в частности, в тексте автореферата и диссертации между абзацами имеется лишний ненужный интервал.

2. На представленных рисунках не обозначена достоверность между сравниваемыми группами, что затрудняет их восприятие и требует обращения к тексту и таблицам.

3. Не проведено (или не представлено) определение референсных значений прокальцитонина и периостина в группе здоровых лиц аналогичного возраста, что затрудняет проведение анализа полученных автором результатов.

В ходе изучения диссертационной работы возникли вопросы:

1. Что не позволило отнести больных ХОБЛ с определенными признаками аллергии (в т.ч. с повышенными показателями периостина) в группу сочетания БА-ХОБЛ?
2. Что, по Вашему мнению, обуславливает более высокую чувствительность периостина в сравнении с общим IgE у обследованных Вами больных с атопическими формами бронхообструктивной патологии?
3. Как Вы объясняете тот факт, что в Вашем исследовании при оценке воспалительных реакций организма больных с бронхобструктивной патологией, включая фазу обострения заболеваний, оказался весьма малоинформативным уровень СРБ, а уровень воспаления коррелировал преимущественно с показателями прокальцитонина?

Заключение

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 научно-практическая задача – оценка значения и вклад аллергического и инфекционного воспаления в патогенез БА, ХОБЛ и сочетания БА-ХОБЛ с выявлением роли и взаимоотношений данных видов воспаления при различной бронхообструктивной патологии, имеющая важное значение для пульмонологии.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, форме и содержанию диссертационная работа Баранова Дмитрия Зафаровича соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней»,

утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 – пульмонология.

Официальный оппонент

Профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук профессор

Харитонов
Михаил Анатольевич

«20» февраля 2023 г.

Подлинность подписи Харитонova М.А. заверяю:
Начальник отдела организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» МО РФ

Д.В. Овчинников



«20» февраля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. «Ж»
Тел.: 8 (812) 292-32-06, 8 (812) 292-32-55

e-mail: vmeda-na@mil.ru; <https://www.vmeda.org/>; micjul11@yandex.ru