

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Собченко Светланы Александровны о диссертационной работе Тимчик Виктории Геннадиевны на тему «Инфекционное и неинфекционное воспаление бронхолегочной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.25 – пульмонология

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что, несмотря на большие достижения в изучении различных аспектов как бронхиальной астмы (БА), так и хронической болезни легких (ХОБЛ), диагностика и лечение этих респираторных заболеваний сегодня не всегда успешны. Большие надежды возлагаются на развитие персонализированного подхода в медицине, который предполагает при ведении пациентов с хронической обструктивной патологией легких определение их клинического и биологического фенотипов для оптимизации диагностики, лечения и профилактики. Уже в 90-х годах прошлого века была принята концепция хронического воспаления воздухоносных путей в качестве ведущего патогенетического механизма как БА, так и ХОБЛ. Воспаление у этих разных по своей сути заболеваний имеет свои отличия, особенности. При этом, как в клиническом плане, так и в характере воспаления дыхательных путей наблюдается много общего, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований. Поскольку оба заболевания отличаются клинико-этиологической гетерогенностью, то определение особенностей воспаления (иммунологическое, инфекционное и др.) может способствовать своевременному определению фенотипических особенностей заболевания, что необходимо для клинической трактовки фенотипа больного и назначения целевой терапии.

В последние годы внимание пульмонологов и аллергологов привлечено к возможности сочетания этих двух заболеваний. Мнения исследователей этого вопроса достаточно противоречивы и неоднозначны.

Вместе с тем эта проблема принципиально важна для организации

лечения и терапевтического прогноза, остается недостаточно изученной. Интенсивный поиск её решения в первую очередь направлен на изучение основы патогенеза – воспаления, как главного плацдарма формирования и развития БА, ХОБЛ и их сочетания.

В связи с этим работа В.Г. Тимчик, объединяющая разноплановые исследования, касающиеся определения наличия, степени и характера воспаления бронхолегочной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, актуальна и своевременна. Поскольку она направлена на повышение эффективности диагностики и лечения хронической обструктивной патологии, имеющей в настоящее время высокую медико-социальную значимость.

Научная новизна основных выводов и результатов диссертационной работы определяется в первую очередь тем, что впервые сформировано комплексное представление об аллергическом воспалении, включающее в себя 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.

Виктория Геннадиевна впервые установила, что сенсibilизация к 4-м и более атопическими аллергенам наблюдается в три и более раз чаще, чем сенсibilизация инфекционными аллергенами. Ею разработана комплексная оценка сенсibilизации, включающая три характеристики: множественность, выраженность и сочетанность. Существенная новизна исследования состоит также в том, что автором для суммарной оценки реакции на инфекционные и атопические АГ антителами класса IgE были сформированы показатели, обозначенные как инфекционный и атопический потенциалы, представляющие суммы IgE к инфекционным и атопическим аллергенам. Ею впервые установлена достоверная прямая корреляция между IgG и IgE к *Strept. pneumoniae* и *Haemophilus influenza* и показано, что иммуноглобулины коррелиру-

ют между собой не только для данной бактерии, но и между разными бактериями. Изучены взаимосвязи процентного содержания нейтрофилов и эпителия в мокроте, свидетельствующие о том, что чем больше нейтрофилов, тем меньше эпителия и наоборот. Автором впервые были получены достоверная отрицательная корреляция оксида азота в выдыхаемом воздухе (Feno) с процентным содержанием макрофагов и достоверная положительная корреляция с процентным содержанием нейтрофилов в мокроте больных БАСТ в сочетании с ХОБЛ и больных ХОБЛ при среднем и высоком уровнях Feno, что подтверждает роль Feno, как маркера воспаления.

Впервые было установлено, что уровни цитокинов (ЦК) имеют большой диапазон у всех обследованных, включая группу сравнения (ГБ и ИБС) и здоровых и при этом частота сочетания нескольких ЦК одного уровня у них не имеет существенных отличий.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.

Все выводы, сформулированные автором, отличаются новизной, полностью соответствуют целям и задачам работы. Достоверность и обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций, содержащихся в диссертации, определяется значительным фактическим материалом и репрезентативностью выборок обследуемых пациентов. Методы исследования, использованные в исследовании, адекватны поставленным задачам, высокотехнологичны, информативны и современны. Для математической обработки и анализа полученных данных использован пакет современных компьютерных статистических программ.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования очевидна, поскольку полученные в результате проведенного исследования новые данные могут быть успешно применены для индивидуальной диагностики сенсibilизации, облегчая выбор элиминационной терапии, способствовать совершенствованию дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ, а также аргументированно обосно-

вызывают невозможность использования уровней цитокинов периферической крови для клинической диагностики больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезни легких и выбора антицитокиновой терапии.

Реализация и апробация результатов исследования.

Ключевые положения диссертации нашли отражение в восьми опубликованных работах, из которых две – в зарубежных журналах, пять статей в журналах перечня Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) и неоднократно докладывались автором на авторитетных научных форумах, в числе которых Национальный конгресс терапевтов (2013, 2014 гг.) и Международный научный конгресс. Рациональная фармакотерапия (2015 г.).

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

Материалы работы представлены на 115 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, а также списка литературы, включающего 152 источника, из которых 15 – отечественных и 137 – зарубежных. Работа хорошо оформлена, иллюстрирована 29 таблицами, 11 рисунками и отвечает действующими правилами ВАК.

В литературном обзоре полно и последовательно отражена изучаемая проблема с детализацией нерешенных вопросов относительно механизмов формирования и клинических проявлений инфекционной и атопической сенсibilизации и аллергии (как варианта воспаления) органов дыхания у больных БА, ХОБЛ. Автор, анализируя разницу между понятиями сенсibilизации и аллергии, акцентирует внимание на том, что сенсibilизация (повышение содержание антиген-специфических антител класса Ig E) может наблю-

даться у людей без признаков аллергической болезни, в том числе у практически здоровых людей. Значимое место в обзоре литературы Викторией Геннадиевной отводится анализу современных представлений о клеточных фенотипах мокроты больных БА и ХОБЛ, связи цитологических характеристик мокроты с системными процессами, формирующими воспаление в органах дыхания. Особенно детально автор анализирует имеющиеся сведения о биомаркере активности воспаления дыхательных путей - оксиде азота в выдыхаемом воздухе (Feno), возможностях его использования в клинической практике. Анализируя литературные данные о роли цитокинов в формировании аллергии, Виктория Геннадиевна отмечает, что современный уровень знаний позволяет выделить основные позиции, характеризующие участие цитокинов в иммунных реакциях, но при этом остается еще много нерешенных вопросов, которые ждут своего исследователя.

Сущность исследования изложена во второй и третьей главах.

В целом, клиническая часть исследования базировалась на обследовании 210 человек, из которых были сформированы семь групп. Две первые группы составили 32 больных бронхиальной астмой легкого течения (БАЛТ), 22 женщины, 8 мужчин, средний возраст 33 года и 39 больных бронхиальной астмой средней тяжести течения (БАСТ), 29 женщин, 10 мужчин, средний возраст 45 лет. В третью группу вошли 39 больных БАСТ в сочетании с ХОБЛ, 17 женщин, 22 мужчины, средний возраст 61 год, в четвертую – 38 больных ХОБЛ, 8 женщин, 30 мужчин, средний возраст 64 года, пятую группу представляли 17 больных с внебольничной пневмонией (ВП), 8 женщин, 9 мужчин, средний возраст 45 лет. Сравнительную шестую группу составили 25 больных ГБ и ИБС, средний возраст 60 лет, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний легких, в контрольную седьмую группу включили 20 здоровых лиц, 15 женщин, 5 мужчин, средний возраст 35 лет. У всех больных БА сочеталась с внелегочными проявлениями аллергии (аллергический ринит).

Программа обследования пациентов была обширной и включала общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования (функция внешнего дыхания, ЭКГ, рентгенография грудной клетки). Иммуноферментным методом определялись в сыворотке крови аллергенспецифические IgE и IgG-антитела к *Str.pneumoniae*, *N.perflava*, *H.influenzae*, *Staph. aureus* и неинфекционной аллергии IgE. Для определения в сыворотке крови цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, интерферон, фактор некроза опухоли) применялся метод твердофазового неконкурентного непрямого иммуноферментного анализа, проводилось цитологическое исследование непосредственной мокроты, определение оксида азота (NO).

Результаты исследования изложены автором нетрадиционно в виде четырех разделов соответственно четырем задачам, решение которых составляет основное содержание диссертации. В каждом разделе указывались клиническая база (группы обследуемых из общего массива) и те методы исследования, которые автору были необходимы для решения конкретной задачи.

В.Г. Тимчик в своей работе убедительно продемонстрировала, что сенсibilизация атопическими и инфекционными аллергенами может быть при наличии, и при отсутствии клинических проявлений аллергии, подчеркнув при этом, что у здоровых и больных без аллергии специфические антитела класса IgE к инфекционным и атопическим аллергенам осуществляют защитные функции, а у больных с аллергическими заболеваниями являются одним из механизмов патогенеза. Используя в оценке сенсibilизации неинфекционными и инфекционными аллергенами характеристики (многоественность, выраженность, сочетание сенсibilизации), автор установила, что у здоровых и больных всех клинических групп при любом числе значимых аллергенов, любой выраженности сенсibilизации преобладала сенсibilизация неинфекционными аллергенами. В своей работе Виктория Геннадиевна получила данные, свидетельствующие о наличии координированных действий макроорганизма по защите от патогенной респираторной мик-

рофлоры (*Str.pneumoniae*, *H.influenzae* IgE , IgG) для всех обследованных в целом. Предложенные автором, инфекционные (ИНПЕ, ИНПГ) и атопический (АТПЕ) потенциалы, которые формируются по суммам специфических IgE, IgG к инфекционным и IgE атопическим антигенам, позволили ей показать, что формирование аллергической симптоматики не зависит от величины и соотношения ИНПЕ, ИНПГ. Приведенные выше результаты исследования, несомненно, важны для выделения ведущего звена развития воспаления в дыхательных путях – иммунологических особенностей и нарушений, но они были бы более информативны при полной клинической характеристике обследованных с хронической обструктивной патологией легких.

Особый интерес вызывают результаты цитологического исследования спонтанной или непосредственной мокроты у больных БА, ХОБЛ и с сочетанием БА с ХОБЛ, находящихся в фазе обострения болезни, поскольку исследование мокроты помогает получить информацию о природе и особенностях воспаления в дыхательных путях. Автором выделены цитологические фенотипы заболеваний по максимальному процентному содержанию клеток мокроты: у больных БАСТ с мокротой преобладает эозинофильный фенотип мокроты, а у больных ХОБЛ – нейтрофильный фенотип, больные с сочетанной патологией занимали по этим клеточным фенотипам промежуточное положение. Ею обращено внимание на эпителиальный фенотип, характеризующий степень повреждения слизистой оболочки, и макрофагальный фенотип, отражающий выраженность защиты, которые наблюдались у 30% больных всех трех групп, преимущественно в комбинации с другими клеточными фенотипами. Многообразие выявленных автором клеточных фенотипов в определенной степени может объясняться фазой обострения, в которой находились обследованные. Викторией Геннадиевной установлена статистически достоверная обратная связь между нейтрофилами и эпителием мокроты у больных всех клинических групп, которую она трактует как защитную функцию нейтрофилов – чем больше нейтрофилов, тем меньше повреждение. Ею убедительно показан системный характер воспаления у об-

следованных больных в частности, по разнонаправленному характеру связи нейтрофилов и макрофагов с СОЭ и ОФВ₁% Д.

Для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у групп больных хронической обструктивной патологией с помощью биомаркера - оксида азота в выдыхаемом воздухе (Feno), автором были установлены его уровни концентрации у здоровых лиц. Ею показано, что у больных БА концентрация NO в выдыхаемом воздухе меняется в зависимости от тяжести заболевания (у больных БАЛТ она достоверно ниже, чем у больных БАСТ), выше при наличии наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям, чем при отсутствии у больных этого показателя в анамнезе, также достоверно увеличивается при потере контроля за течением БА, достоверно выше в фазу обострения, чем в фазу ремиссии. У больных ХОБЛ отмечен достоверно более низкий уровень Feno, чем у больных БА.

Анализ данных, свидетельствующих об участии цитокинов (ЦК) в патогенезе, сенсibilизации и клинической картине БА и ХОБЛ, позволил В.Г.Тимчик установить, что уровни ЦК имеют большой диапазон, а частота сочетания нескольких ЦК одного уровня существенно не отличается у обследованных всех групп, включая группу сравнения и здоровых, и следовательно не могут быть использованы для клинической диагностики (клинических фенотипов, оценки тяжести течения), а также для выбора персонифицированной терапии.

Результаты анализа собственных данных представляются достаточно обоснованными для получения соответствующих выводов. Все выводы подтверждены фактическим материалом. Представленные таблицы хорошо систематизируют полученный автором материал.

Автореферат диссертации изложен на 22 страницах, полностью отражает основное содержание работы, оформлен в соответствии с действующими требованиями.

При ознакомлении с материалом диссертации появились некоторые вопросы, которые должны найти свое решение в ходе дискуссии:

1. У всех Ваших больных БА средней тяжести с кашлем и мокротой был диагностирован инфекционно-зависимый фенотип БА, у большинства больных (82%) в сочетании с атопическим фенотипом. Известно, что эта группа больные обследовалась в фазу обострения заболевания, и у всех был выявлен аллергический ринит. Нельзя ли предположить, что больные исходно имели атопический фенотип и у них на момент исследования наблюдался инфекционно-зависимый фенотип обострения?
2. В Вашем исследовании как нозологическая форма представлена «БА в сочетании с ХОБЛ». Хотелось бы узнать, какие клинико-функциональные особенности были характерны для данного диагноза?
3. Как следует из Вашей работы, повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе больных БА до лечения (фаза обострения) достоверно снижался на фоне лечения (фаза затихающего обострения). Хотелось бы знать, какую противовоспалительную терапию получали Ваши пациенты? Влияла ли проводимая противовоспалительная терапия на Ваши результаты?

Принципиальных замечаний по выполненной диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Тимчик Виктории Геннадиевны «Инфекционное и неинфекционное воспаление бронхолегочной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких», выполненная под руководством доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, профессора Г.Б. Федосеева, является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое 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, методическому уровню, новизне результатов, их научно-практическому значению диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук пунктом 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. с изменениями от 21.04.2016 г. №335, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры пульмонологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор *Собченко* Собченко С. А.

« 8 » июня 2017 г.

Тел. 8-921-916-98-07

e-mail: ssobchenko@yandex.ru

Адрес организации: Россия, Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41

Тел: (812) 303-50-00

Факс: (812) 303-50-35

Интернет-сайт: www.szgmu.ru

e-mail: rectorat@szgmu.ru

Подпись профессора Собченко Светланы Александровны заверяю

Проректор по науке и инновационной деятельности
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Силин Силин А.В.

«8» июня 2017 г.

