

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу
Чувировой Анастасии Геннадьевны
«Аллергическая сенсибилизация и дифференцированный подход к
введению детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности «3.2.7. Иммунология»

Актуальность темы диссертации

Рецидивирующие острые респираторные инфекции вирусной, бактериальной и сочетанной вирусно-бактериальной этиологии имеют несомненную важность для клинико-иммунологической, аллергологической и педиатрической медицинской практики. В этом аспекте диссертационная работа, посвященная изучению особенностей иммунной системы, связанных с развитием бронхиальной астмы (БА) у детей при сочетании с острым ларинготрахеитом (ОЛТ) и ОРВИ, представляется актуальной. Результаты исследования важны для оценки риска развития у детей БА на фоне повторного ОЛТ и ОРВИ при наличии сопутствующих аллергических заболеваний, разработки совершенствования лечения пациентов. Также они важны для понимания иммунопатогенеза заболевания. Таким образом, можно обоснованно говорить об актуальности темы диссертационной работы.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Тема диссертации полностью соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» согласно паспорту научной специальности: пункты 2 (Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии), 5 (Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний), 6 (Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов).

Основные результаты диссертационной работы

Автором сформирована и обследована большая когорта детей с повторным эпизодами ОЛТ. В основную группу было включено 190 детей с повторным ОЛТ I степени (3-8 эпизодов в год) и ОРВИ (6-12 раз в год). В группу сравнения было включено 30 детей сопоставимого возраста. В этой группе ОРВИ регистрировали 3-5 раз в год, при этом отсутствовали очаги хронической инфекции респираторного тракта и повторные случаи ОЛТ. Дети обеих групп наблюдались в течение 3-х лет.

Углубленное комплексное аллергологическое и иммунологическое обследование детей обеих групп включало сбор анамнеза, тестирование на аллергены, оценку уровня IgE (общий и специфический), уровней IgA, IgG, IgM, ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке, исследование хемилюминесценции (спонтанная и индуцированная, индекс стимуляции), исследование состава микрофлоры слизистой ротовой полости, исследование субпопуляционного состава лимфоцитов: Т-лимфоциты общие ($CD3^+$), Т-хелперы ($CD4^+$), цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$), НК-клетки ($CD16^+$), НКТ-клетки ($CD3^+CD16^+$), В-лимфоциты ($CD19^+$), активированные лимфоциты ($CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^-HLA-DR^+$); моноциты, экспрессирующие рецептор ИФН- γ ($CD14^+CD119^+$), TLR2 ($TLR2^+CD14^+$) и TLR4 ($TLR4^+CD14^+$).

В основной группе примерно у половины участников установлена сенсибилизация к широкому спектру аллергенов: пыльцевым аллергенам, аллергенам клещей домашней пыли, аллергенам кошки, собаки, а также комбинированная сенсибилизация. 55% детей с аллергической сенсибилизацией имели сопутствующие аллергические заболевания – аллергический ринит и атопический дерматит. Анализ данных семейного анамнеза показал наличие атопических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита) у ближайших родственников 60% участников исследования, что может свидетельствовать о наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям у детей с повторным ОЛТ и ОРВИ.

У детей с повторным ОЛТ и ОРВИ были выявлены изменения показателей

врожденного иммунитета (повышение содержания TLR2⁺CD14⁺- и TLR4⁺CD14⁺-клеток, снижение уровней IgA, IgG, ИФН-γ и ИФН-α, снижение спонтанной и индуцированной хемилюминесценции) по отношению к группе сравнения. При этом выявлена обратная корреляция частоты повторного ОЛТ и уровня сывороточного IgG. Значимых изменений других показателей иммунитета (содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD19⁺-, CD3⁺CD16⁺-, CD3⁺CD16⁺-, CD3⁺HLADR⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-клеток, уровень сывороточного IgM) не было зарегистрировано.

Автором предложен дифференцированный подход к лечению детей с повторным ОЛТ и ОРВИ в зависимости от сопутствующей патологии. При сопутствующем аллергическом рините был применен блокатор лейкотриеновых рецепторов (препарат монтелукаст). По данным наблюдения, в обследованной группе у детей, принимавших монтелукаст, частота развития бронхиальной астмы была снижена в 2,3 раза.

У детей с повторным ОЛТ, ОРВИ и сопутствующими хроническими ЛОР-заболеваниями предложено включить в схему лечения активатор врожденного иммунитета – препарат бактериальных лизатов (Бронхо-ваксом). В обследованной группе при лечении с использованием бактериальных лизатов наблюдалось достоверное повышение уровней сывороточных IgG, IgA, ИФН-α и ИФН-γ, повышение содержания активированных Т-лимфоцитов, НКТ-клеток и НК-клеток. Одновременно отмечено снижение содержания TLR2⁺CD14⁺- и TLR4⁺CD14⁺-клеток. Кроме того, наблюдалось понижение частоты обострений ЛОР-заболеваний и снижение потребности в антибиотиках.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Количество обследованных пациентов представляет собой репрезентативную выборку. В работе использованы современные методы клинической иммунологии и аллергологии. Результаты получены на сертифицированном оборудовании и воспроизводимы. Достоверность полученных экспериментальных данных подтверждена с помощью адекватных

статистических методов. Выводы и практические рекомендации обоснованы, четко сформулированы, непосредственно вытекают из полученных результатов.

Научная новизна

Исследование иммунной системы при различных заболеваниях позволяет расширить понимание иммунопатогенеза заболеваний человека, а также выявить показатели (биомаркеры), потенциально значимые для диагностики и/или терапии. В диссертации стандартное клинико-иммунологические обследование дополнено изучением широкого спектра характеристик иммунной системы при сочетанной патологии – повторными ОЛТ и ОРВИ. Применено определение содержания циркулирующих Т- и В- лимфоцитов, НК- и НКТ-клеток, моноцитов, в том числе отдельно определялось содержание циркулирующих моноцитов, экспрессирующих рецепторы TLR2 (распознает молекулярные паттерны бактерий, грибов и вирусов), TLR4 (распознает бактериальный ЛПС), CD119 (рецептор противовирусного цитокина ИФН- γ). Также определялось содержание активированных лимфоцитов и уровни сывороточных IgA, IgG, IgM, ИФН- α и ИФН- γ . Такой комплексный подход позволил выявить особенности иммунного реагирования организма при повторных ОЛТ и ОРВИ. Установлено изменение показателей врожденного иммунитета, при этом показатели адаптивного иммунитета практически не менялись. Это указывает на вовлеченность врожденного иммунитета в патогенез исследованных заболеваний. Коррекция измененных параметров врожденного иммунитета была достигнута с помощью включения в схему лечения активатора врожденного иммунитета.

Полученные автором оригинальные данные позволили разработать дифференцированный подход к лечению детей с повторными ОЛТ и ОРВИ. Показана перспективность исследований врожденного иммунитета при респираторных аллергических заболеваниях, особенно в условиях сочетанной патологии.

Теоретическая значимость

Результаты диссертационной работе имеют существенное значение для понимания иммунозависимых патогенетических механизмов ОЛТ у детей. Комплексное исследование в репрезентативной когорте позволило получить данные, важные для прогнозирования развития бронхиальной астмы на фоне ОЛТ в сочетании с ОРВИ. Охарактеризованы аллергическая сенсибилизация и аллергические заболевания у детей с повторным ОЛТ. Установлена гетерогенность ОЛТ и вклад сопутствующих заболеваний в ее формирование.

Обнаруженные особенности иммунного ответа организма при наличии сочетанной патологии (ОЛТ и ОРВИ, ОЛТ и аллергические заболевания) позволили сформулировать тактику лечения, которая соответствует определенному фенотипу ОЛТ.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Научно-практическая значимость диссертационной работы состоит в получении новой информации о гетерогенности ОЛТ у детей и факторах, которые ее определяют. С применением комплексного аллергологического и клинико-иммунологического обследования детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и сопутствующей патологией (аллергические заболевания, хронические заболевания ЛОР-органов) выявлены особенности клинического течения и показатели иммунного реагирования, которые могут быть использованы для совершенствования прогнозирования течения заболевания подходов к терапии. Автором проанализирована связь повторных ОЛТ в сочетании с ОРВИ и аллергической сенсибилизацией с риском развития бронхиальной астмы, на основании чего был разработан способ профилактики бронхиальной астмы у детей. Получен соответствующий патент. У детей с повторным ОЛТ и ОРВИ в сочетании с ЛОР-заболеваниями выявлены изменения параметров врожденного иммунитета и показана возможность их нормализации с помощью включения в схему лечения активатора врожденного иммунитета (препарата бактериальных лизатов).

Выявление различных фенотипов ОЛТ позволило разработать дифференцированный подход к ведению детей с повторным ОЛТ в условиях

коморбидности, в результате чего в обследованной когорте детей удалось снизить частоту и длительность ОЛТ, уменьшить риск развития повторных респираторных инфекций и бронхиальной астмы. Все это имеет существенное значение для совершенствования специализированной медицинской помощи.

Результаты диссертационного исследования могут также быть использованы в образовательном процессе и системе последипломного образования.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа построена по общепринятому плану и имеет традиционную структуру: главы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». Диссертация изложена на 126 страницах текста, содержит 27 таблиц, 5 рисунков. Список использованной литературы включает 163 источника, в том числе 84 отечественных и 79 зарубежных.

В главе «Введение» обоснована актуальность темы исследования, сформулированы его цель и задачи, охарактеризованы научная новизна, теоретическая и научно-практическая значимость работы. В главе «Обзор литературы» описаны современные данные о патогенезе и клинических проявлениях ОЛТ, рассмотрены существующие клинические рекомендации и способы лечения. В главе «Материалы и методы» дана характеристика пациентов с повторным ОЛТ и ОРВИ, описан дизайн исследования, представлены методы, использованные при обследовании пациентов, в диагностике заболевания и при анализе параметров врожденного и системного иммунитета. В главе «Результаты» описаны данные, полученные в ходе исследования. Информация хорошо изложена, систематизирована в виде таблиц и рисунков. Глава «Обсуждение» посвящена сравнительному анализу полученных оригинальных данных и информации из научно-медицинской литературы, обоснованию усовершенствованных способов лечения. Обобщение полученных результатов и рекомендации по их практическому сделано в главе «Заключение».

Выводы в полной мере обоснованы полученными результатами.

По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе: 8 статей в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций, 3 статьи в периодической научной печати, 1 глава в монографии, 2 публикации в материалах международных конгрессов, 1 патент.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на отечественных и международных конференциях и конгрессах.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертация Чувировой Анастасии Геннадьевны «Аллергическая сенсибилизация и дифференцированный подход к ведению детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита» «Аллергическая сенсибилизация и дифференцированный подход к ведению детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены задачи, имеющие существенное значение для иммунологии: представлена систематическая клинико-функциональная, аллергологическая и иммунологическая характеристика детей с повторным ОЛТ; получены важные данные о роли аллергической сенсибилизации в иммунопатогенезе повторного ОЛТ; получены данные об изменении параметров врожденного иммунитета у детей с повторными ОЛТ и ОРВИ и предложены способы его коррекции с использованием бактериальных лизатов; разработан алгоритм диагностики и дифференцированный подход к терапии повторного ОЛТ и ОРВИ в сочетании с аллергическими заболеваниями либо ЛОР-заболеваниями, что способствовало снижению частоты формирования БА и восстановлению показателей врожденного иммунитета, снижению частоты ОРВИ и обострений ЛОР-заболеваний; рекомендовано включить консультацию

аллерголога-иммунолога в обследование и наблюдение детей с повторным ОЛТ.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (редакция от 23 марта 2023 г. № 415), а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: «3.2.7. Иммунология».

Официальный оппонент,
главный научный сотрудник ФГБУ
«Всероссийский центр экстренной и
радиационной медицины имени А.М.Никифорова»
Министерства Российской Федерации
по гражданской обороне, чрезвычайным ситуациям
и ликвидации последствий стихийных бедствий
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Н.М.

7.12.2023

Подпись профессора, д.м.н. Калининой Н.М. заверяю:

Ученый секретарь, к.м.н. Санников М.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова» Министерства Российской Федерации по гражданской обороне, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Адрес: г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 4/2.

Тел.: (812)702-63-47

Электронная почта: medicine@nrcerm.ru