

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
Д.М.н., профессор
Шлык Сергей Владимирович



2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Чувировой Анастасии Геннадьевны на тему: «Аллергическая сенсибилизация и дифференцированный подход к ведению детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Имmunология

Актуальность темы выполненной работы

Работа Чувировой А.Г. посвящена актуальной проблеме – исследованию механизмов аллергической сенсибилизации и дисрегуляции иммунной системы у детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита (ООЛТ) и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ).

Учитывая широкую распространенность повторных эпизодов обструкции верхних дыхательных путей (20-40%), важной задачей в первую очередь является изучение иммунопатогенеза ООЛТ у детей. Особый интерес представляет оценка участия врожденного звена иммунитета, принимая во внимание его ключевую роль в реализации мукозального иммунитета.

Кроме того, актуальным остается и вопрос роли сопутствующей аллергопатологии (аллергический ринит, атопический дерматит) и хронических заболеваний ЛОР-органов в развитии ООЛТ. Высокий риск развития бронхиальной астмы у детей с повторными эпизодами ООЛТ определяет

значимость разработки алгоритмов мониторинга за течением заболевания, методик прогнозирования и разработки терапевтических подходов с учетом имеющихся дисрегуляторных изменений в иммунной системе.

Таким образом, ООЛТ в сочетании с частыми ОРВИ, аллергическими заболеваниями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов, является сложной и актуальной проблемой иммунологии, имеющей большое клиническое значение, в связи с этим тема докторской диссертации Чувировой Анастасии Геннадьевны представляет исследовательский интерес и отвечает требованиям времени.

Соответствие темы диссертации указанной специальности

Тема диссертации соответствует специальности 3.2.7. Иммунология (согласно паспорту научной специальности: «посвящена изучению иммунитета (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета»).

Основные результаты докторской диссертации

Проведено углубленное комплексное обследование, лечение и мониторинг в течении 3-х лет 190 детей с повторным ООЛТ I степени (3-8 эпизодов в год) и ОРВИ (6-12 раз в год) (100 мальчиков и 90 девочек) в возрасте 3-9 лет на начало наблюдения (138 – в возрасте 3-6 лет и 52 ребенка – 7-9 лет). Дополнительно была сформирована и обследована группа сравнения, включающая 30 детей сопоставимого возраста с частотой ОРВИ 3-5 раз в год, без очагов хронической инфекции респираторного тракта и повторного ООЛТ. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных из медицинской документации.

Всем участникам исследования проведено клинико-иммунологическое и аллергологическое обследование, включающее сбор анамнеза, prick-тесты, анализ микробиоты слизистой ротовой полости, определение общего и специфического IgE; определение иммунокомpetентных клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа.

У детей основной группы исследования выявлена сопутствующая патология: 50% обследованных детей имели сенсибилизацию к атопическим аллергенам, из них у 55% был диагностирован интермиттирующий АР (ИАР), у 45% - персистирующий АР (ПАР); 32,5% детей имели ПАР и АтД (ограниченно-локализованную форму). В спектре сенсибилизации преобладает респираторная аллергия к пыльцевым и бытовым аллергенам. Также обнаружена сенсибилизация к аллергенам кошки, собаки, сочетанная сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам. Из неаллергических коморбидных состояний чаще других встречались аденоиды 1-2 степени (37,5% детей).

Автором предложено включить блокатор лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) в схему лечения детей с повторным ООЛТ и ОРВИ и сопутствующим ИАР, что приводило к снижению частоты развития БА в 2,3 раза.

При повторном ООЛТ и ОРВИ у детей разного возраста выявлено повышение содержания TLR2⁺CD14⁺-клеток (60-66% детей) и TLR4⁺CD14⁺-клеток (65-70% детей), снижение спонтанной и индуцированной продукции ИФН- γ (45-50% детей) и ИФН- α (20-30% детей), снижение уровней сывороточного IgA (30-60% детей) и сывороточного IgG (10-15% детей). При этом установлена обратная связь средней силы между уровнем сывороточного IgG и частотой повторного ООЛТ ($r=-0,6432\pm0,06$, $p<0,05$).

Применение бактериальных лизатов (Бронхо-ваксом) у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и сопутствующих хронических ЛОР-заболеваний способствовало уменьшению частоты обострений хронического риносинусита в 2,2 раза; тонзиллофарингита – в 1,5 раза; ОРВИ – в 2,4 раза, снижение потребности в антибиотиках – в 1,75 раза. Лечение с использованием бактериальных лизатов приводило к достоверному повышению показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, увеличению уровней сывороточных IgG и IgA. Таким образом, включение Бронхо-ваксома в схему лечения способствовало нормализации показателей врожденного иммунитета.

На основании проведенных исследований разработана анкета-опросник для родителей, которая акцентирует внимание педиатра на необходимости

проведения комплекса мероприятий по диагностике и профилактике БА, совместном с аллергологом-иммунологом ведении детей с повторным ООЛТ и ОРВ.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа Чувировой А.Г. выполнена на современном научном уровне. Достоверность и обоснованность научных положений и выводов обеспечивается достаточным количеством клинических наблюдений, использованием современных методов диагностики, комплексностью проведенных исследований. Достоверность полученных результатов и степень взаимосвязи между изучаемыми показателями определяются глубоким анализом полученных данных. Материалы и методы диссертации обоснованы и логичны, дизайн исследования спланирован так, что его реализация позволяет достичь поставленных цели и задач. Ход исследования в достаточной степени детализирован, что делает его понятным и воспроизводимым. Статистическая обработка данных корректна, использованы адекватные методы современной описательной статистики. Выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, последовательны, вытекают из содержания работы, отражают основные результаты исследования.

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается соблюдением основных принципов доказательной медицины, адекватным применением современных статистических методов обработки данных. Основные результаты работы были представлены на конференциях различного уровня, включая мероприятия с международным участием.

Научная новизна

Учитывая актуальность и недостаточную разработанность данной проблемы, новизна темы диссертации не вызывает сомнений. Научная новизна диссертации обусловлена тем, что в исследовании Чувировой А.Г. были получены новые данные о роли врожденного звена иммунного ответа в патогенезе развития ООЛТ как на фоне аллергической сенсибилизации, так и на фоне

формирующийся иммунной дисрегуляции при ОРВИ. Подробно изучена клинико-иммунологическая характеристика группы детей с повторным ООЛТ и ОРВИ. Описаны предикторы развития бронхиальной астмы и даны рекомендации по профилактике. Разработаны патогенетически оправданные методы иммунокоррекции, влияющие на ключевые звенья иммунопатогенеза развития ООЛТ.

Теоретическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в расширении знаний об иммунопатогенезе повторных эпизодов ООЛТ. Полученные оригинальные данные важны также для улучшения диагностики, совершенствования терапевтических подходов при коморбидности.

Выявлены различные фенотипы ООЛТ. У 50% обследованных детей выявлены аллергическая сенсибилизация и аллергические заболевания. У них в иммунопатогенезе ООЛТ значимая роль принадлежит аллергическому воспалению. У детей с повторным ООЛТ и ЛОР-заболеваниями наблюдается инфекционное воспаление вирусно-бактериальной этиологии. В последнем случае описаны достоверные изменения параметров врожденного иммунитета, что указывает на перспективность изучения врожденного иммунитета человека при сочетанных патологиях, в том числе его вклада в эффективность лечения пациентов с АР, БА при присоединении ООЛТ, ОРВИ.

Полученные результаты полезны для выявления и дальнейшего изучения новых диагностических маркеров как врожденного, так и адаптивного иммунитета при повторном ООЛТ в сочетании с ОРВИ и аллергическими или с хроническими ЛОР-заболеваниями, а также для изучения особенностей иммунитета при различных патологических состояниях.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Научно-практическая значимость диссертационной работы заключается в расширении знаний о различных фенотипах ООЛТ и выявлении прогностических маркеров развития осложнений и БА.

Впервые доказана перспективность использования результатов комплексного обследования, включая анализ микробиоты слизистой ротовоглотки, показателей функции внешнего дыхания, оценки содержания клеток врожденного иммунитета ($CD3^-CD16^+$ -, $TLR2^+CD14^+$ -, $TLR4^+CD14^+$ -, $CD14^+CD119^+$ -клеток), продукции ИФН- γ и ИФН- α у детей с повторными ООЛТ и ОРВИ.

Исследование вклада аллергической сенсибилизации и аллергического воспаления у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ в формирование БА позволили автору расширить возможности профилактики БА (получен патент «Способ профилактики бронхиальной астмы у детей с рецидивирующими ларинготрахеитом и сопутствующими аллергическими заболеваниями»).

Впервые предложен дифференцированный подход к ведению пациентов с повторным ООЛТ и ОРВИ: при сочетании с ИАР рекомендовано включение в схему лечения блокатора лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста), а при сочетании с хроническими ЛОР-заболеваниями рекомендовано включение в схему лечения препарата бактериальных лизатов (Бронхо-ваксома). Рекомендовано наблюдение пациентов у аллерголога-иммунолога.

Использование предложенного дифференцированного подхода к ведению детей с повторным ООЛТ в сочетании с аллергическими заболеваниями способствовало снижению числа пациентов с БА и повышению числа детей без эпизодов ООЛТ.

Представленные новые научные данные об особенностях иммунной системы у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и сопутствующими аллергическими заболеваниями имеют важное значение и могут быть использованы для решения актуальных проблем практической медицины при выборе алгоритма лечения пациентов.

Выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации, могут быть использованы в образовательном процессе для студентов медицинских ВУЗов и в системе повышения квалификации специалистов аллергологов-иммунологов, а также в клинической работе аллергологов-иммунологов. Результаты диссертационной работы используются в процессе постдипломного

обучения на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России.

Содержание диссертации

Диссертация Чувировой А.Г. написана в традиционном стиле в соответствии с существующими требованиями ГОСТ. Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу результатов исследований, обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 5 рисунками. Список литературы включает 163 источника, из них 84 отечественных и 79 зарубежных авторов.

Во введении показана актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает современные представления об ООЛТ, актуальные классификационные критерии, а также данные о стандартах диагностики и терапии согласно действующим клиническим рекомендациям. Обсуждаются клинические и патофизиологические характеристики заболевания в детском возрасте. Оценивается общепринятая роль участия сопутствующей аллергопатологии в течении ООЛТ и дальнейшем влиянии на возможное развитие бронхиальной астмы. Литературный обзор изложен научным языком, логичен и последователен. В анализе автором учитываются как основополагающие работы, так и современные данные из достаточного количества отечественных и зарубежных источников.

Глава материалы и методы хорошо структурирована на разделы, содержит подробное описание дизайна и методов исследования, описание пациентов и критерии их включения. Методы исследования адекватно отражают его цель и задачи. Объем и современность используемых методов исследования позволили обеспечить современный научно-методический уровень диссертации.

Третья глава посвящена детальному изучению клинических и

иммунологических параметров у пациентов с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ в зависимости от тяжести и сопутствующих заболеваний. Проведен сравнительный анализ особенностей врожденного иммунитета при различных фенотипах ООЛТ с сопутствующими аллергическими заболеваниями или хроническими заболеваниями ЛОР-органов.

В разделе, посвященном применению антилейкотриеновых препаратов у пациентов с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и интермиттирующим аллергическим ринитом представлено сравнение клинических параметров и иммунологических показателей пациентов, получавших и не получавших монтелукаст. Показана целесообразность включения в терапию таких пациентов антилейкотриеновых препаратов.

В разделе, посвященном применении бактериального лизата у пациентов с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и хроническими заболеваниями ЛОР-органов оценивался комплекс клинических параметров и охарактеризованы иммунологические показатели врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов получавших и не получавших терапию. Показана эффективность использования бактериальных лизатов в комплексной терапии часто болеющих детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов.

В главе «Обсуждение» были проанализированы полученные результаты в сравнении с известными данными, что позволило подчеркнуть новизну и значимость результатов исследования.

В главе «Заключение» подведены итоги работы и их значимость для практической медицины. По результатам работы получен патент.

Успешное решение в ходе выполнения работы всех поставленных перед диссертантом задач позволили реализовать цель исследования и сделать обоснованные выводы. Выводы, представленные в диссертации логичны, точны в формулировках и соответствуют цели и задачам исследования. Выводы соответствуют требованиям по научной новизне, представляют клинический и исследовательский интерес.

Оформление диссертации соответствует установленным требованиям.

Основное содержание диссертационной работы опубликовано в 15 печатных работах, 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 доложены на всероссийских и международных научно-практических конгрессах и конференциях.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационного исследования. В нем содержится описание материалов и методов исследования, представлены выводы и практические рекомендации, что позволяет в полной мере оценить научную новизну и практическую значимость работы. Автореферат написан в научном стиле изложения, иллюстрирован рисунками, включает таблицы с данными результатов исследования. Значимых замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Критических замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Чувировой Анастасии Геннадьевны на тему: «Аллергическая сенсибилизация и дифференцированный подход к ведению детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита» является научно-квалификационной работой, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная и актуальная научная задача иммунологии – разработка дифференцированного подхода в иммунодиагностике и терапии у детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (в ред. от 26 октября 2023г. №1786), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии (протокол № 9 от 29 октября 2023 г.) и проблемной комиссии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 ноября 2023 года, протокол № 31.

Заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Людмила Петровна Сизякина

21.11.2023 г.

Подпись Л.П. Сизякиной заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)
344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, тел. (863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru.