

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Азнабаевой Лилии Фаритовны

на диссертационную работу Безруковой Евгении Валерьевны

«Иммуностропная терапия воспалительных заболеваний

верхних дыхательных путей»,

представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы

Диссертация посвящена одной из актуальных и значимых задач в оториноларингологии – повышение эффективности лечения пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП) на основе разработки концепции применения иммуностропных средств в комплексной терапии.

Актуальность исследования обусловлена высокой частотой воспалительной патологии ВДП и неуклонным ростом числа больных, страдающих острыми и хроническими формами заболеваний ВДП – это острый назофарингит (ОНФ), острый и хронический риносинусит. ОНФ является очень часто выявляемой патологией (почти каждый человек болеет 2-3 раза в год), затрагивает все возрастные категории и существенно отражается на трудоспособности населения. Обычно ОНФ является простой, саморазрешающейся вирусной инфекцией, однако в 6-15% в воспалительный процесс может включиться бактериальная инфекция с поражением слизистых оболочек не только околоносовых пазух, но и глотки, гортани и среднего уха. Частые инфекции ВДП в 20-30% случаев могут способствовать возникновению хронических форм воспалительного процесса (хронический риносинусит гнойный и полипозный вариант), которые характеризуются рецидивирующим характером и требуют длительного и, зачастую, дорогостоящего лечения.

Развитие хронической патологии ВДП наиболее часто связывают с анатомическими особенностями полости носа, что требует хирургического

решения. Но не всегда хронизацию воспалительного процесса можно объяснить с позиций особенностей анатомии носа.

В настоящее время имеются множество исследований, посвященных роли состояния иммунной системы в развитии воспалительной патологии ВДП и методов их коррекции, что свидетельствует об актуальности темы. Показана роль несостоятельности различных звеньев иммунной системы (фагоциты, лимфоциты, антитела, интерфероны). Выявлена связь неадекватности иммунного реагирования с полиморфизмом генов, регулирующих направленность и силу иммунного ответа. Однако исследования часто имеют разнонаправленный характер, что объясняется множеством исследуемых факторов, форм воспалительной патологии и стадии заболевания. Работы, посвященные интегрированию полученных данных, единичны и посвящены в основном хронической гнойной патологией ВДП.

Таким образом, существует необходимость повышения эффективности лечения воспалительной патологии ВДП (острое и хроническое течение) путем разработки новых эффективных схем лечения на основе конкретизации, дополнения и обоснования особенностей местного иммуногенеза, механизма действия иммуотропной терапии.

Цель и задачи данного исследования, а именно - изучение особенностей мукозального иммунитета при различных формах воспалительной патологии ВДП, разработка новых методов иммуотропной терапии, основанных на интегральной оценке функционального состояния иммунитета слизистой носа и повышения эффективности лечения являются весьма актуальными и значимыми с научной и практических сторон.

Соответствие темы диссертации указанным научным специальностям

Тема диссертации полностью соответствует научным специальностям (приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №118 от 24 февраля 2024 года) 3.1.3. Оториноларингология (направления исследования в соответствии с паспортом научной специальности: 1. «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР-заболеваний (воспалительные процессы; травмы; инородные тела...»); 3. «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую

практику» и 3.2.7. Иммунология (направления исследования в соответствии с паспортом научной специальности: 2. «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии»; 6. «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов»; 7. «Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии»).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для достижения поставленной цели и задач диссертантом была сформирована большая база данных состояния мукозального иммунитета при различных формах воспалительной патологии ВДП и проведена большая работа по анализу их особенностей в зависимости от остроты воспалительного процесса и возможностей коррекции с использованием иммуномодуляторов.

Для исследования были использованы достаточные группы наблюдения – всего 549 пациентов обоего пола, из них 488 человек с различными формами острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП (5 групп наблюдения) и 61 человек – контрольная группа практически здоровых лиц. С острой воспалительной патологией были представлены 3 группы (240 чел.). Хроническая патология представлена 2-мя группами (248 чел.). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

В исследование мукозального иммунитета входил комплекс, позволяющий оценить состояние клеток эпителия и иммунокомпетентных клеток (нейтрофилы, эозинофилы и др.) по данным риноцитограмм, бактерицидный потенциал основных эффекторных клеток – нейтрофилов (содержание лизосомально-катионных белков), показатели окислительно-восстановительного баланса (соотношение двух сульфосодержащих групп SH- и SS- с расчетом тиолдисульфидного коэффициента) и все данные сопоставлены с данными цитокиновой регуляции (пары про- и противовоспалительного цитокинов семейства интерлейкина1 (IL-1 β и IL-1Ra). Больным с полипозным риносинуситом

дополнительно были проведены морфологические исследования послеоперационного материала после эндоназальной полипотомии.

Для определения корректности отобранных групп пациентов было проведено исследование микрофлоры на слизистой носа (вирусологические и бактериологические методы).

На основе полученных данных были выявлены особенности иммунного реагирования при различных формах воспалительных заболеваний ВДП и определены показания к назначению иммуномодулирующей терапии. Проведено сравнительное изучение влияния различных схем иммунотерапии (клинические особенности и данные мукозального иммунитета), эффективность проводимого лечения и были разработаны, апробированы и внедрены в клиническую практику композиции иммуномодулирующих средств.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Все полученные данные обрабатывались с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики, выполнялась проверка на нормальность распределения. Алгоритм деревьев классификации, с помощью которого проведен анализ показателей функциональной пары цитокинов IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах, позволил классифицировать различные формы заболеваний ВДП. Был проведен расчет показателей относительного риска (RR, представлен как показатель «вероятности эффективности лечения») для количественной оценки влияния различных способов иммунотерапии на эффективность лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП. Значительный объем выборки позволил выполнить многофакторный анализ данных, что позволило подтвердить достоверность полученных результатов исследования.

Таким образом, цель и задачи исследования соответствуют теме диссертации, выводы логичны и в полной мере обоснованы. Положения, выносимые на защиту, четко сформулированы и вполне отражают суть проведенных исследований и полученных результатов.

Автором показана чувствительность предлагаемого комплекса исследований состояния мукозального иммунитета для оценки эффективности терапии. Определена роль оценки соотношения пары цитокинов IL-1 β и IL-1Ra для прогноза течения заболевания и оценки эффективности проводимой терапии. Разработаны

критерии для проведения направленной иммуотропной терапии (иммуностимулирующей, комплексной, заместительной). Сопоставление показателей эффективности иммуотропной терапии и общепринятыми методами лечения больных с воспалительной патологией ВДП показало выраженное преимущество в виде сокращения сроков лечения и нормализации показателей мукозального иммунитета. Все это позволило сформулировать практические рекомендации.

По результатам диссертационной работы опубликованы 33 печатные работы, в том числе 29 - в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, из них 11 статей – в журналах по специальности оториноларингология и 16 – по специальности иммунология. Журналы по критериям 2024 года относятся к категориям К1 или К2. Получены 3 патента на изобретение РФ.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность диссертационной работы Безруковой Е.В. обусловлена значительной выборкой пациентов, тщательным анализом полученных данных, использованием современных методов статистического анализа.

Получены новые данные комплексной оценки функционального состояния мукозального иммунитета: соотношения цитокинов семейства интерлейкина-1 (IL-1 β и IL-1Ra), функциональной активности нейтрофилов (содержание лизосомально-катионных белков), окислительно-восстановительного баланса тиолдисульфидной системы и целостности клеток цилиндрического эпителия в когорте здоровых лиц и у больных с острой и хронической воспалительной патологией ВДП.

Обоснован новый способ оценки эффективности лечения больных хроническими заболеваниями носа и придаточных пазух носа на основе исследования степени окислительного стресса путем определения тиолдисульфидных групп в носовых секретах (патент РФ № 2431834 от 20.10.11).

На основе оценки состояния мукозального иммунитета разработан дифференцированный подход к лечению пациентов с острым и хроническим воспалением ВДП и представлены принципы назначения препаратов

иммуотропной направленности, а именно препаратами, активирующими механизмы врожденного иммунитета и/или заместительного действия, реактивирующими течение воспаления. Показана значимость исследования показателей мукозального иммунитета для оценки тяжести течения воспалительной патологии слизистых носа и эффективности проведенного лечения.

Расширено представление об иммунопатогенезе хронического полипозного риносинусита (ХПРС), что позволило выделить 3 эндотипа заболевания, различающихся по продукции провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 β , соотношению содержания в назальных секретах IL-1Ra/IL-1 β и характера клеточной инфильтрации ткани полипов. Показано, что сочетанная форма ХПРС с бронхиальной астмой сопровождается повышенной продукцией провоспалительного IL-1 β и недостаточностью противовоспалительного цитокина - IL-1Ra.

Разработаны композиции иммуотропных препаратов, реализующих свой лечебный эффект через воздействие на факторы врожденного иммунитета - сочетание рекомбинантного интерферона α -2b с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном (Бестим) для лечения острого назофарингита и хронического полипозного риносинусита, осложненного бронхиальной астмой (патент РФ № 2672861 от 20.11.2018 г., патент РФ №2789513 от 06.02.2023 г.). Показано, что применение β -D-глюканов грибного происхождения (Глюкаферон) клинически эффективно при острых воспалительных процессах вирусного и бактериального генеза.

Показана клиническая эффективность местного применения рекомбинантного IL-1 β в виде геля (Колетекс – Бета) в комплексном лечении затяжной формы острого и обострения хронического гнойного риносинусита в сравнении с общепринятой терапией.

Таким образом, результаты, полученные в работе, являются новыми знаниями и перспективными разработками в диагностике и лечении больных с острой и хронической воспалительной патологией ВДП.

Содержание диссертации и общая характеристика работы

Диссертационная работа Безруковой Е.В. изложена на 326 страницах машинописного текста и содержит введение, 8 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 80 рисунками. Библиографический указатель включает 492 источника и представлен 185 (37,6%) отечественными и 307 (62,4%) иностранными публикациями, более 75% опубликованы в последние 10 лет.

Во «Введении» автором обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, научно-практическая значимость и представлены положения, выносимые на защиту.

«Обзор литературы» изложен на 38 страницах, соответствует задачам исследования. Представлены современные данные об эпидемиологии острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП, месте и роли иммунопатологических аспектов в развитии патологии, в том числе цитокиновая регуляция. Проведен анализ иммуномодулирующей терапии, применяемой для лечения воспалительной патологии ЛОР-органов.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, методология сбора данных, характеристики групп пациентов, включенных в исследование. Исследуемые группы больных сопоставимы по полу и возрасту, количество исследуемых лиц в различных группах достаточно для проведения корректной статистической обработки.

Описаны методы лабораторных и инструментальных исследований. Четко представлены способы забора биоматериала со слизистой носа, критерии оценки полученных данных, что позволило автору стандартизировать и гармонизировать результаты исследования при сопоставлении с клиническими показателями в динамике.

Представлена этапность проводимого исследования. Первый этап – на основе выявленных особенностей мукозального иммунитета больных с воспалительной патологией ВДП определены фено- и эндотипирование различных форм воспалительных заболеваний ВДП (острое и хроническое течение) и показания к назначению направленной иммуномодулирующей терапии.

Второй этап исследования посвящен непосредственно вопросам терапии – проведено сравнительное клиническое исследование пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП, получавших стандартные

методы лечения и различные схемы иммуотропной терапии. На основе скорости нормализации клинических проявлений воспаления и восстановления показателей мукозального иммунитета были показаны преимущества и недостатки сопоставляемых способов лечения.

Третий этап включал разработку композиций иммуотропных средств, их апробацию и внедрение в лечебно-профилактические учреждения города.

Результаты собственных исследований соответственно поставленным задачам исследования представлены в шести главах (3-8). Определены особенности состояния мукозального иммунитета у здоровых лиц и больных до лечения, проведена сравнительная оценка эффективности методов разработанной и стандартной терапии. Полученные данные сопоставлены с клиническими особенностями течения заболевания. Обоснован дифференцированный подход к терапии в зависимости от течения воспалительного процесса.

Показано, что острое воспаление характеризуется активацией факторов мукозального иммунитета. Затяжное и хроническое воспаление сопровождается истощением нейтрофилов, развитием оксидантного стресса, выраженным поражением клеток эпителия. Показатели цитокиновой регуляции свидетельствуют о неоднородности изменений в зависимости от стадии воспаления. На основе алгоритма «Дерево классификации» вычислены пороговые значения провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного IL-1Ra, которые позволили классифицировать острую, затяжную и хроническую формы воспаления, а также формы хронического полипозного риносинусита.

Для терапии острого воспаления (острый назофарингит, острый гнойный риносинусит) предложено использование иммуотропных средств, направленных на оптимизацию функций врожденного иммунитета (рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном (патент РФ, 2018) и β -D-глюканы). Для терапии затяжных форм острого гнойного риносинусита и обострений хронического гнойного риносинусита показана иммунозамещающая терапия для активации репарационных процессов слизистой оболочки и завершения воспалительного процесса (местное применение рекомбинантного IL-1 β в виде геля), что согласуется с литературными данными.

На основе новых представлений об иммунопатогенезе хронического полипозного риносинусита предложен метод консервативного лечения, основанного на введении в полипозную ткань рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидным препаратом γ -D-глутамил-L-триптофаном (патент РФ, 2023). Достигнута ремиссия в течение 6 мес.

Представлены данные эффективности предложенных методов иммунотерапии, убедительно доказывающих преимущество включения предложенных иммуностропных препаратов в схему лечения воспалительной патологии ВДП. Разработана маршрутизация и клиничко-диагностический алгоритм ведения пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП, представлены характеристики композиций предлагаемых средств (новизна подтверждена Патентами РФ). Приведены результаты внедрения, разработанных способов лечения на основе такой статистической характеристики как вероятность эффективности (RR) терапии.

Несомненным достоинством этих глав является демонстрационный материал (таблицы и диаграммы).

В «Заключении» автор анализирует полученные результаты исследования, сопоставляет их с уже известными данными. Отдельно обсуждены особенности терапии хронического полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой – показана высокая эффективность иммуностропной терапии в течение 6 мес. Отмечено, что дальнейшее наблюдение выявило необходимость дополнительных методов лечения, что отражает объективное отношение автора к полученным результатам исследования.

Таким образом, достаточный объём клинических исследования, разработанные клиничко-диагностический алгоритм и маршрутизация пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП, а также подтверждение результатов данными объективных исследований, свидетельствуют об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Научно-практическая значимость.

Проведенное исследование имеет несомненную значимость для науки и практики. На основе интегральной системы оценки функциональной активности

мукозального иммунитета разработан дифференцированный подход и клинико-диагностический алгоритм назначения иммуотропных препаратов в комплексном лечении пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП. Полученные данные могут быть использованы в практической работе оториноларингологов, клинических иммунологов и других врачей, занимающихся лечением заболеваний ВДП, а также в учебном процессе кафедр оториноларингологии и иммунологии в высших учебных заведениях медицинского профессионального образования.

Практическая значимость для здравоохранения Российской Федерации обусловлена повышением эффективности терапии распространенных и социально-значимых заболеваний: острого назофарингита, острого и хронического гнойного риносинусита, полипозного риносинусита, оказывающих негативное влияние на трудоспособность и качество жизни людей. Одним из достоинств работы для клинической практики является малоинвазивность и доступность методов диагностики и лечения пациентов. Результаты диссертации внедрены в клиническую практику нескольких ЛОР отделений г Санкт-петербург и в учебный процесс кафедры оториноларингологии и кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (акты внедрения имеются).

Принципиальных замечаний нет. В тексте встречаются опечатки, имеются стилистические погрешности, но они не снижают научно-практической значимости диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Безруковой Евгении Валерьевны «Иммуотропная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы диагностики и лечения больных с воспалительной патологией верхних дыхательных путей, имеющей существенное значение в области оториноларингологии и иммунологии: сформулированы особенности мукозального иммунитета слизистых оболочек носа в зависимости от остроты воспаления, обоснованы виды иммуотерапии при

различных формах заболеваний, показана высокая эффективность предлагаемых способов лечения, разработаны пути маршрутизации пациентов.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (Положение «О присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.9.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415, от 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024 №62), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент

профессор кафедры оториноларингологии
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Азнабаева Лилия Фаритовна

«4» апреля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,

тел.(347)272-41-73

<http://www.bashgmu.ru>

E-mail: rectorat@bgmu.ru



Подпись доктора медицинских наук, профессора
Азнабаевой Лилии Фаритовны заверяю: