# ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Накатиса Якова Александровича о диссертационной работе Безруковой Евгении Валерьевны на тему: «Иммунотропная 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 работы.** Основой экономической, демографической и общей безопасности страны является здоровье каждого гражданта, представляющее составной компонент здоровья всей нации. Общественное здоровье - это главный медико-социальный ресурс и потенциал всего общества, определяющий обеспечение национального благосостояния. Все это имеет достаточно оснований, чтобы осознавать проблему укрепления здоровья граждан в качестве основной стратегической цели государства. Повышение эффективности лечения, основанное на уменьшении дней нетрудоспособности, улучшении качества здоровья и жизни пациентов с таким многогранными заболеваниями как острый назофарингит, острые и хронические риносинуситы является одной из важнейших социальных и медицинских проблем.

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) являются самой распространенной патологией во всех возрастных группах. Наибольшую долю из них занимает острая респираторная вирусная инфекция, проявляющаяся, как правило, острым вирусным назофарингитом (ОНФ). Обычно за год взрослый может переносить вирусный ОНФ не реже 2–3 раз, а ребенок более 6 раз в год. Большинство острых инфекций ВДП вызываются вирусами и обычно разрешаются в течение 7–10 дней. Затяжное течение респираторного заболевания с развитием осложнений, чаще всего связанных с присоединением бактериальной инфекции, может составлять 20–30 %. Например, ассоциированный с острой респираторной вирусной инфекцией, острый гнойный риносинусит (ОГРС), вызванный присоединением бактериальной инфекцией диагностируется примерно у 10 млн. человек в течение года, с максимальным

В результате проведенного исследования удалось разработать композиции иммунотропных средств, состоящие рекомбинантного интерферона α2b с пептидом γ-D-глутамил-L-триптофаном 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.).

Оптимизирован и предложен способ для местного лечебного применения рекомбинантного IL-1β в виде геля в комплексном лечении затяжной формы острого и обострения хронического гнойного риносинусита и объективно доказана его эффективность по сравнению со стандартной терапией.

Объективно показано, что применение β-D-глюканов грибного происхождения клинически эффективно при острых воспалительных процессах вирусного, бактериального генеза и при коинфекциях (сочетание ОГРС и Ковид-19).

Основная **научно-практическая ценность** выполненного исследования заключается в разработке комплексных схем терапии с применением иммунотропных средств, позволяющих повысить в несколько раз эффективность лечения пациентов острых и с хронических заболеваниях ВДП.

## Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность представленных в работе научных положений, выводов и практических рекомендаций основываются на обследовании и лечении 488 пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП, получивших консервативное лечение. Группу сопоставления составили 61 практически здоровых человек.

Статистический анализ полученных результатов исследования осуществлен с применением современных методов обработки информации. Объем представленного для изучения материала достаточен для получения статистически значимых результатов.

Выводы и научные положения выполненного диссертационного исследования полностью соответствуют результатам проведенной работы.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 32 научные статьи, в том числе 29 в рецензируемых изданиях, получено 3 патента РФ.

**Структура и оценка содержания диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Работа представлена на 326 страницах машинописного текста, содержит введение, 8 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список цитируемой научной литературы. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 80 рисунками. Библиографический указатель включает 492 источника.

Во введении показана актуальность работы, сформулирована цель исследования и перечислены задачи для ее достижения, обозначены основные положения диссертации, выносимые на защиту, обоснована научная новизна, указана практическая ценность работы. В полном объеме представлены сведения об апробации и внедрении полученных клинических результатов исследования.

В главе № 1 изложен на 39 страницах обзор научной литературы, который аналитически раскрывает современные данные об эпидемиологии воспалительных заболеваний ВДП, подробно освящает иммунопатологические аспекты острых и хронических заболеваний. В сравнительном аспекте представлен обзор научных исследований о современном применении иммунотропных средств для лечения заболеваний ЛОР-патологии.

Из аналитического обзора научной литературы логично формулируется конкретная цель исследования и задачи для ее достижения.

Вторая глава посвящена подробной характеристике клинического материала, использованным методам исследования и обработке полученных клинических результатов.

В третьей главе показано изучение функционального состояния слизистой оболочки полости носа у практически здоровых людей. Сформулированы референтные значения локальных концентраций цитокинов семейства

интерлейкина-1 (IL-1β и IL-1Ra), показателей деструкции (СПД и ИЦК) эпителиальных клеток цилиндрического эпителия, среднего цитохимического коэффициента (СЦК) нейтрофилов, тиолдисульфидного коэффициента (ТДК) носового секрета.

В четвертой главе показаны особенности функционального состояния мукозального иммунитета при остром назофарингите, остром, затяжном и обострении хронического гнойного риносинусита, полипозном риносинусите. Определены параметры, на основании которых установлен дифференцированный подход к назначению иммунотропной терапии.

В пятой главе автор, на основе комплексной системы оценки морфофункционального состояния слизистой оболочки ВДП и динамики клинической симптоматики, продемонстрировал эффективность иммунотропной терапии острого назофарингита. В результате предложено два способа консервативного лечения: интраназальный способ введения рекомбинантного интерферона альфа в комплексе с дипептидом γ-D-глутамил-L-триптофаном, и пероральный прием иммунотропного средства, содержащего β-D-глюканов грибного происхождения. Несмотря на разные классы, использованных препаратов и разные способы введения были получены одинаковые положительные эффекты, заключающиеся в клиническом выздоровлении пациентов и в усилении функциональной активности мукозального иммунитета слизистой оболочки полости носа.

В шестой главе показаны результаты, предлагаемого комплексного лечения острого гнойного риносинусита, затяжной формы острого гнойного риносинусита и обострения хронического гнойного риносинусита. Объективно показано, что при остром гнойном риносинусите дополнение стандартной терапии β-D–глюканами способствовало нормализации показателей мукозального иммунитета и купированию клинической симптоматики при завершении курса терапии. В случае затяжной формы острого гнойного риносинусита, обострении хронического риносинусита установлено, что локальное применение иммунотропных препаратов, заместительного действия -

рекомбинантный интерлейкин 1β в виде геля способствовало значительному улучшению состояния пациентов и приближению значений показателей мукозального иммунитета к значению практически здоровых людей.

В главе 7 проведена оценка эффективности нового способа консервативной иммунотропной терапии ХПРС+БА. Способ заключается в введении композиции иммунотропных средств, состоящей из рекомбинантного интерферона α2b и γ-D-глутамил-триптофана, инъекционно непосредственно в ткань полипа. Предложенный способ лечения позволил за недели лечения уменьшить объем полипозной ткани на 70% и уменьшить объем слизистых выделений из полости носа, объективно восстановить носовое дыхание.

Оценка функционального состояния мукозального иммунитета слизистой оболочки полости носа, у получавших лечение пациентов через месяц после начала лечения, выявило: снижение значительно повышенного IL-1β и увеличение IL-1Ra; нормализовалась функциональная активность нейтрофилов; снизились явления оксидативного стресса. В гистологических срезах произошло уменьшение межтканевого отека и инфильтрации подэпителиальной и периваскулярной областей эозинофилами и плазмоцитами. Полученный результат указывает на положительную эффективность лечения и свидетельствует о необходимости продолжать усовершенствовать предложенную схему лечения, её продолжительность и повторения курсов разработанной терапии.

В главе 8 изложена разработана маршрутизация пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП, созданный клинико-диагностический алгоритм назначения иммунотропных средств, представлены характеристики композиций предлагаемых средств. Подробно показан проведенный расчет эффективности терапии разработанных способов лечения в сравнении с ранее использованным стандартным лечением. Одновременно представлены клинические результаты применения грибных β-D–глюканов при лечении коинфекции: острого гнойного риносинусита и Ковид-19.

В заключении автор проводит анализ и обсуждает полученный при клиническом исследовании материал.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, полностью вытекают из ее содержания и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Диссертация написана хорошим научным и литературным языком с конкретной логической последовательностью. В работе представлен большой материал клинических наблюдений и оригинальность лабораторных исследований. Отдельные технические погрешности не препятствуют чтению и пониманию работы, ее сущности, убеждают в методической ценности работы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Несомненно, что результаты настоящего исследования представляют интерес для теоретической и практической медицины. Одним из основных достоинств диссертации следует отметить глубокое научное изучение особенностей цитокиновой регуляции семейства интерлейкина-1, цитологических изменений слизистой оболочки полости носа, неферментного звена антиоксидантной системы на основе тиолдисульфидного равновесия у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП.

Важным итогом диссертационного исследования является то, что при всех предлагаемых вариантах лечения пациентов с различными формами воспаления ВДП, использование разработанного лечебно-диагностического подхода на основе комплексного лечения с применением иммунотропных средств позволило повысить эффективность лечения по сравнению со стандартными схемами на фоне практически полного отсутствия нежелательных явлений, т.е. противопоказаний к разработанной консервативной терапии.

Основные положения диссертации необходимо реализовать в учебном процессе на кафедрах оториноларингологии и иммунологии ВУЗов и в практической деятельности врачей-оториноларингологов и иммунологов.

**Замечания и предложения**

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

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Использование лечебного препарата интраназально предусматривает определенные условия для подготовки слизистой оболочки с целью усиления аппликационного эффекта. В работе нет четких указаний по этому поводу для пациента.
2. По какой методике определяли % уменьшения размера полипов в полости носа после инъекций в полипозную ткань. Эта общепринятая методика или авторская разработка?
3. Острые риносинуситы и обострение хронических – это, как правило, рецидивирующие процессы. Как, по Вашим данным, частота рецидивов изменилась после курса проведенной иммунотерапии?

В качестве предложения:

При подведении итога работы автор на семь сформулированных задач для достижения приводит 9 довольно объемных, объективно и корректно сформулированных, выводов. А в представленных «Практических рекомендациях» представлено всего 5 довольно скромно изложенных пунктов.

В качестве пожелания: необходимо подготовить обоснованные, четкие практические рекомендации с подробным обоснованием всех использованных методик. В рекомендациях обязательно указать возможность использования этих лечебных мероприятий в педиатрической практике и у беременных.

Положительным в работе является указание автора на перспективы дальнейшей разработки темы.

**Заключение**

Диссертационная работа Безруковой Евгении Валерьевны на тему: «Иммунотропная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология, является самостоятельным, законченным научным исследованием, в котором содержится решение важной клинической проблемы, имеющей существенное значение для

практической и фундаментальной медицины, а именно оториноларингологии и иммунологии. По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных данных, диссертационная работа полностью соответствует требованиям которые устанавливает Положение «О присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. и рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология, в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 118 от 24 февраля 2021 года.

Почетный президент ФГБУ «Северо-Западный
окружной научно-клинический центр имени
Л. Г. Соколова ФМБА России», Заслуженный врач России,
профессор кафедры оториноларингологии и
офтальмологии медицинского института СПбГУ,
доктор медицинских наук, профессор Я.А. Накатис

Подпись д.м.н., профессора Накатиса Я.А. заверяю
руководитель ОК ФГБУ СЗОНКЦ
им. Л.Г. Соколова ФМБА России А.С. Хмелева

25.04.2025

194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д.4, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г.Соколова» ФМБА России +7(812)558-05-08; nakatis@med122.ru