

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Макаровой Екатерины Вадимовны «Клинико-функциональные, иммунологические, микробиологические особенности течения и возможности терапии хронической обструктивной болезни лёгких», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин смерти во всем мире, причем в отличие от большинства других заболеваний ее эпидемиологические показатели сохраняют тенденцию к росту. Патогенетическую основу ХОБЛ представляет хроническое воспаление бронхиального дерева и легочной ткани, в развитии которого важная роль принадлежит нарушениям иммунной защиты и микробной колонизации дыхательных путей. В настоящее время актуален поиск биологических маркеров, характеризующих состояние системы иммунитета и обладающих диагностической и прогностической ценностью. Перспективным в этом отношении представляется определение растворимых форм мембранных антигенов иммунокомпетентных клеток. Однако профиль этих иммунных маркеров при ХОБЛ изучен недостаточно, остается открытым вопрос о влиянии фенотипа, тяжести и фазы течения заболевания на их содержание. С другой стороны, в современной научной литературе мало данных о бактериальных факторах персистенции, неизвестна их прогностическая значимость при ХОБЛ. В связи с этим работа Е.В. Макаровой, ставящая целью изучить особенности течения ХОБЛ в зависимости от состояния иммунного ответа и микробиоценоза респираторного тракта и оценить клинико-функциональные и иммуномодулирующие эффекты терапии, является актуальной и важной.

**В ходе исследования получены результаты, обладающие несомненной научной новизной, теоретической и практической значимостью.** Выявлены особенности сывороточного пула иммунных маркеров, характеризующие фенотип с частыми обострениями и ранние стадии перекреста ХОБЛ с бронхиальной астмой. Автором обнаружены положительные корреляции между уровнем  $ОФВ_1$  и содержанием растворимых антигенов CD8, CD25 и CD38, свидетельствующие об участии иммунных механизмов в прогрессировании бронхообструктивных нарушений. На основании этих данных получен патент РФ на изобретение

«Способ прогноза прогрессирования хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ)» (пат. 2599349, опубл. 10.10.2016, бюл. 28). Установлены изменения уровня растворимых дифференцировочных антигенов в зависимости от активности воспаления, что позволило предложить их использование в качестве предикторов обострения и для объективного контроля терапии. У большинства пациентов ХОБЛ выявлена бактериальная колонизация бронхиального дерева. Условно-патогенные бактерии, выделенные из нижних дыхательных путей, отличались высокой агрессивностью с повышением протеолитической, антилактоферриновой, антилизоцимной активности; при прогрессировании ХОБЛ отмечалось усиление бактериальной активности в отношении лизоцима и иммуноглобулинов основных классов. Обнаружены корреляционные связи между уровнем биомаркеров состояния иммунитета и антилактоферриновой, антииммуноглобулиновой, антилизоцимной и лизоцимной активностями бактерий, свидетельствующие о взаимно отягощающей кооперации этих факторов в патогенезе ХОБЛ. При проведении клинико-иммунологического мониторинга обосновано применение рофлумиласта при стабильной ХОБЛ, небулайзерной терапии будесонидом и неинвазивной механической вентиляции лёгких в комплексном лечении обострений.

**Теоретические положения** в диссертационной работе подробно и убедительно аргументированы. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 10 и Minitab 16. Выборка больных достаточна по объёму и репрезентативна. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов исследования. Выводы обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

**По результатам исследования** изданы 43 печатные работы, из них 15 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Материалы диссертации доложены на европейских, всероссийских и межрегиональных конгрессах, съездах, конференциях.

**Анализируя автореферат возможно сказать, что представленная к защите диссертационная работа** Е.В. Макаровой является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, содержит решение актуальной научной проблемы совершенствования диагностики ХОБЛ с помощью оценки клинико-функциональных особенностей и применения дополнительных диагностических методов характеристики состояния

