

УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент
А.С. Федонников

«23» июль 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский государственный медицинский
университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации
Насуновой Айсы Юрьевны на тему «Эффективность различных методов
аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и
аллергическом рините», представленной к защите в Диссертационном совете
ДСУ 208.001.08 при Федеральном государственном автономном учреждении
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский университет) на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09
-клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы выполненной работы

Единственным терапевтическим подходом, кардинально влияющим на
основные механизмы аллергического заболевания и способным изменить
естественное течение аллергического процесса, является
аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). В настоящее время в

клинической практике активно применяются два метода АСИТ: подкожный (ПКИТ) и сублингвальный (СЛИТ). Несмотря на доказанную многолетним опытом применения эффективность ПКИТ и СЛИТ, сохраняются сложности при выборе тактики лечения (ПКИТ или СЛИТ) в каждом конкретном случае, идет поиск прогностических маркеров (клинических, функциональных, лабораторных) для облегчения выбора аллергена для лечения и мониторинга эффективности терапии. Правильно выбранная тактика лечения может позволить снизить процент пациентов, не отвечающих на терапию. Именно проблеме сравнительной эффективности разных методов АСИТ, выбора предпочтительного метода АСИТ посвящена данная диссертационная работа, актуальность которой не вызывает сомнений.

Объективная оценка эффективности АСИТ необходима для совершенствования персонализированных подходов к диагностике, лечению и прогнозу IgE-зависимых заболеваний.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Тема диссертационного исследования А.Ю.Насуновой посвящена исследованию эффективности и безопасности болезнь-модифицирующих методов терапии атопии, выявлению молекулярно-генетических биомаркеров и определению их роли при проведении иммунотерапии аллергенами. Тематика диссертации полностью соответствует специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология» (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»).

Научная и практическая ценность диссертации

Впервые проведена сравнительная комплексная оценка изменений клинических (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни), функциональных (передняя активная риноманометрия, спирометрия), лабораторных (ЕСР, sIgA - в назальном лаваже; аллерген-специфический IgG4, ИЛ-10 - в сыворотке крови) при применении разных методов АСИТ аллергенами и аллергоидами, имеющими единую стандартизацию (в единицах белкового азота - PNU) у больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без астмы в разные фазы наблюдения за пациентами: до лечения, после его завершения и в сезон пыления причинно-значимого аллергена.

Впервые проведен сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных методов АСИТ экстрактами аллергенов и аллергоидами с единым стандартом PNU с использованием двух подходов: «затраты-эффективность», «затраты – полезность» у больных аллергическим ринитом и при коморбидности ринита с астмой .

Анализ результатов исследования и полученные выводы расширяют имеющиеся представления о механизмах АСИТ и позволяют разработать схему комплексной оценки эффективности данной терапии с учетом не только

клинических и функциональных критериев, но и на основании мониторинга локальных и системных биологических маркеров.

Отличительной особенностью работы является определение локальных и системных биологических маркеров в период естественной экспозиции аллергена, что позволяет оценить и сравнить величину клинического эффекта АСИТ непосредственно в сезон цветения. Полученные данные дают возможность осуществлять мониторинг эффективности проводимой терапии, обоснованно подходить к выбору и решать вопрос о ее продолжительности.

Достоверность

Изложенные в диссертации А.Ю.Насуновой научные положения представляются достоверными, поскольку получены на репрезентативной выборке больных с атопией с подтвержденным диагнозом аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы.

В работе были использованы современные клинические, аллергологические, иммунологические и фармако-экономические методы исследования. Все исследования проведены на сертифицированном лабораторном и инструментальном оборудовании по стандартизированным методикам лабораторного и клинико-инструментального обследования. Применены адекватные поставленным задачам статистические методы.

Полученные данные подвергнуты всестороннему и глубокому анализу, сопоставлены с современными научными публикациями, посвященными изученной проблеме, что позволило автору с высокой степенью обоснованности сформулировать основные положения и выводы диссертации.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

Диссертационная работа Насуновой А.Ю. расширяет имеющиеся представления о механизмах АСИТ и носит прикладной характер, представляя несомненный интерес для практического здравоохранения и для науки. Полученные данные позволяют разработать схему комплексной оценки эффективности АСИТ экстрактами аллергенов и алергоидами, включающие в себя клинические (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни), функциональные (передняя активная риноманометрия, спирометрия), лабораторные (sIgA, ЕСР - в назальном лаваже; определение уровней ИЛ-10, аллерген-специфического IgG4 антител – в сыворотке крови) и экономические критерии.

Комплексное обследование, а также оценка состояния в процессе проведения АСИТ у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом обеспечит индивидуальный и более объективный подход к пациенту, что позволит избежать ошибок при выборе метода лечения, осуществлять мониторинг проводимой терапии, а также своевременно решать вопрос о ее продолжительности.

Данные, полученные при выполнении исследования, и схема комплексной оценки эффективности, позволяют разработать критерии рационального выбора конкретного метода АСИТ с целью повышения эффективности лечения и снижения затрат.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, результаты диссертации базируются на данных современных теоретических и

практических материалах отечественной и зарубежной литературы. Все научные положения и выводы диссертации четко аргументированы, строго обоснованы и достоверны.

Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, сформулированы ясно. Диссертационная работа содержит подробную информацию о проводимом исследовании. Все это обуславливает ее ценность для практического здравоохранения и для науки.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Разработанный алгоритм выбора АСИТ может быть использован в практической работе врачей – аллергологов-иммунологов, а также найдет применение в образовательных программах постдипломного обучения. Обоснованный выбор метода аллерген-специфической иммунотерапии и решение вопроса о ее продолжительности в каждом конкретном случае является для практикующего врача важным инструментом влияния на долговременный контроль болезни и качество жизни пациента.

Личный вклад

Автором лично проведено изучение и анализ современной литературы, выявлены дискуссионные вопросы сравнительной эффективности и безопасности различных методов аллерген-специфической иммунотерапии, выбора предпочтительного метода (подкожная или сублингвальная

иммуноterapia), а также вопросы безопасности аллерген-специфической иммунотерапии экстрактами аллергенов и модифицированными аллергенами с единым стандартом PNU у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Автором сформулирована проблема, требующая изучения и обоснована степень ее разработанности, в соответствии с чем поставлены цель и задачи исследования.

Соискатель принимала непосредственное участие в планировании дизайна и разработке протокола исследования, в отборе больных для проведения аллерген-специфической иммунотерапии, согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2013г.). Автором лично проведены все инструментальные исследования, включая исследование функции внешнего дыхания с тестом на обратимость бронхиальной обструкции, передняя активная риноманометрия, набраны и подготовлены образцы назального лаважа, сыворотки крови для исследования на определение следующих биомаркеров: эозинофильный катионный протеин (ECP), секреторный иммуноглобулин А (sIgA), интерлейкин-10 (ИЛ-10), аллерген-специфический иммуноглобулин G4 (sIgG4). На основании полученных данных лично проведена статистическая обработка результатов материалов исследования, сформулированы выводы диссертации.

Характеристика публикаций автора

По теме диссертации автором опубликовано 13 печатных работ, из них 5 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и выполнена в соответствии с требованиями ВАК ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и 6 рисунков. Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, список сокращений, список литературы, приложение. Библиография включает 230 источников, в том числе 34 отечественных и 196 зарубежных.

Достоинства и недостатки в содержании и в оформлении диссертации

Диссертация Насуновой А.Ю. выполнена на высоком научном и методическом уровне. Достоверность результатов выполненной соискателем ученой степени работы обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, корректным числом наблюдений, обоснованным выбором методов исследования, применяемых у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, с использованием сертифицированного оборудования. Выбранные препараты для проведения аллерген-специфической иммунотерапии стандартизованы в одних и тех же единицах (PNU), что позволило получить корректные данные исследования.

Диссертация не содержит некорректных заимствований без ссылок на авторов, прошла апробацию, а ее результаты были обсуждены и доложены на различных конференциях.

Среди недостатков можно указать на неполную информацию в фармако-экономическом анализе о затратах (акцент сделан на прямых расходах, но не представлены косвенные затраты). Имеются некоторые орфографические и пунктуационные ошибки, а также неудачные стилистические выражения. Однако это не является критичным с точки зрения научной значимости.

Для более полного понимания механизмов АСИТ необходим более длительный период наблюдения за пациентами, получающими АСИТ.

Заключение

Таким образом, диссертация Насуновой Айсы Юрьевны является законченной научно-квалификационной работой, имеющее важное значение в решении актуальной задачи для современной аллергологии – выбора предпочтительного метода аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Диссертация Насуновой Айсы Юрьевны по своей актуальности, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), утвержденным приказом Сеченовского университета от 31.01.2020г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Насунова Айса Юрьевна,

