

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
Осиповой Г. Л. на диссертацию Насуновой Айсы Юрьевны
на тему: «Эффективность различных методов аллерген-специфической
иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы диссертации

Распространенность аллергии растет, и наиболее распространенным проявлением аллергии являются респираторные аллергические заболевания, такие как аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА). В настоящее время клинические рекомендации рекомендуют исключать контакт с аллергенами, фармакотерапию и/или аллергенспецифическую иммунотерапии (АСИТ) для лечения АР, БА. Фармакотерапия, хотя и относительно безопасная и недорогая, может быть направлена только на симптомы аллергии, не оказывая никакого влияния на прогрессирование заболевания, и поэтому фармакотерапия должна многократно назначаться до тех пор, пока симптомы преобладают, а это означает, что она обычно длится всю жизнь. Более того, многие пациенты сообщают, что назначаемая фармакотерапия недостаточна для контроля их аллергических симптомов. АСИТ является единственным методом терапии при АР, аллергической БА, направленной на индуцирование стойкой иммунологической толерантности к причинно-значащему аллергену. АСИТ обычно включает в себя введение пациентам с аллергией постепенно увеличивающейся дозы специфических аллергенов в течении нескольких недель, пока не будет достигнута эффективная доза, затем вводят поддерживающие дозы в течение не менее трех или пяти лет. Несмотря на то, что АСИТ применяется уже более 100 лет с момента первой научной публикации Леонарда Нуна в 1911 году в журнале "The Lancet", иммунологический механизм АСИТ до сих пор до конца не изучен. Более того, даже удовлетворяя критериям отбора для назначения АСИТ, значительная часть пациентов не реагирует на лечение, и в настоящее время нет четкого биомаркера, который мог бы неизменно предсказать клинический ответ на лечение АСИТ.

Результаты опубликованных исследований по эффективности подкожной и сублингвальной иммунотерапии в лечении аллергических заболеваний противоречивы. В ряде исследований, указанные методы практически сопоставимы по эффективности проводимой АСИТ, в других исследованиях делается вывод об однозначном преимуществе подкожного метода АСИТ. Для преодоления этого противоречия были необходимы дальнейшие исследования с достаточной выборкой пациентов.

Для АСИТ чаще применяются нативные экстракты аллергенов. Для того, чтобы минимизировать риск серьезных побочных эффектов АСИТ, разработаны аллергоиды. Посредством полимеризации с глутаральдегидом или формальдегидом, снижается аллергенность и повышается иммуногенность препарата. Многие проведенные исследования, посвященные изучению эффективности аллергоидов, свидетельствуют о их высокой эффективности. Тем не менее, все еще остаются вопросы относительно эффективности, безопасности АСИТ при разных методах введения аллергенов пациентам и автор в своем исследовании проводит сравнительную оценку эффективности и безопасности подкожного и сублингвального методов АСИТ экстрактами аллергенов и аллергоидами у пациентов с БА и АР на основании клинических, функциональных, лабораторных критериев, а также с учетом финансовых затрат на лечение. В связи с выше изложенным, тема работы Насуевой Айсы Юрьевны «Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините», представляется весьма актуальной и своевременной.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в работе показана необходимость комплексной оценки изменений клинических, функциональных, лабораторных показателей жизни при применении разных методов АСИТ аллергенами и аллергоидами с единым стандартом РНУ у

больных с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без до лечения, после лечения и в сезон пыления причинного аллергена.

Впервые проведен сравнительный анализ клинической эффективности подкожного (отечественными аллергенами и аллергоидами) и сублингвального АСИТ с учетом затрат на лечение и изменений показателей качества жизни.

Впервые проведен сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных методов АСИТ экстрактами аллергенов и аллергоидами с единым стандартом РНУ с позиции стоимость, эффективность, польза у больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без.

Анализ результатов исследования и полученные выводы расширяют имеющиеся представления о механизмах АСИТ, но заявленной разработанной схемы комплексной оценки эффективности данной терапии с учетом не только клинических и функциональных критериев, но и на основании мониторинга локальных и системных биологических маркеров автор не представила.

Автор в своей работе пишет, что 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.

Однако необходимо пояснить, как можно сравнить величину клинического эффекта?

Полученные данные дают возможность осуществлять мониторинг эффективности проводимой терапии, обоснованно подходить к выбору и решать вопрос о ее продолжительности. Результаты работы и выводы обоснованы, так как они базируются на достаточном клиническом материале с использованием современных высокинформативных методов исследования.

Полученные цифровые данные статистически обработаны и достоверны.

Во введении автором перечислены положения, обосновывающие актуальность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи работы. В краткой форме изложены положения, характеризующие научную новизну

полученных результатов, их прикладное значение. Приведены данные внедрения результатов работы в практику.

Ценность для науки и практики, проведенной соискателем работы

Диссертационное исследование А.Ю. Насуновой имеет существенную научную ценность и практическое значение.

Полученные данные позволяют разработать схему комплексной оценки эффективности АСИТ экстрактами аллергенов и аллергоидами, включающие в себя клинические (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни), функциональные (передняя активная риноманометрия, спирометрия) и лабораторные критерии ($sIgA$, ECP - в назальном лаваже; определение уровней ИЛ-10, аллерген-специфического IgG4 антител – в сыворотке крови) и могут стать критериями рационального выбора конкретного метода АСИТ, повысив эффективность лечения и снизив затраты на лечение. Хотелось бы, чтобы автор включил в диссертацию готовую схему комплексной оценки эффективности АСИТ экстрактами аллергенов и аллергоидов, этого в приложении нет.

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

Объем и структура диссертации. 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.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

В диссертации Насуновой А.Ю. исследована эффективность и безопасность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при БА

и АР на основе изучения клинических, функциональных, лабораторных и экономических критериев. Автором проведена большая исследовательская работа. Представленные результаты расширяют имеющиеся представления о механизмах аллерген-специфической иммунотерапии и доказывают необходимость использования комплексной оценки эффективности проводимой терапии с учетом клинических (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни больных аллергический ринитом и бронхиальной астмой), функциональных критериев (спирометрическое исследование, передняя активная риноманометрия), на основании мониторинга локальных и системных биологических маркеров при применении разных методов аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами и аллергоидами у пациентов с АР и в сочетании АР с бронхиальной астмой .

Применение комплексной оценки эффективности (клинические, функциональные, лабораторные критерии) может быть полезным в прогнозировании и мониторинге эффективности АСИТ. При выборе метода аллерген-специфической иммунотерапии одним из важных аспектов является безопасность. Сравнительный анализ безопасности различных методов аллерген-специфической иммунотерапии показал, что сублингвальный метод обладает лучшим профилем безопасности. Тем не менее, необходимо тщательно взвешивать показания и противопоказания для сублингвальной и подкожной иммунотерапии в каждом конкретном случае. Лечение АСИТ является длительным, поэтому автор учитывал и экономические критерии, включающие стоимость и доступность препаратов для аллерген-специфической иммунотерапии. Автором был проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных методов аллерген-специфической иммунотерапии на основании анализов «затраты/эффективность» (cost-effectiveness analysis/CEA), «затраты/полезность» (cost-utility analysis/CUA) и был сделан вывод, что проведение одного курса предсезонной подкожной иммунотерапии аллергоидами с позиции эффективность и польза оказывается более выгодным.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа А.Ю. Насуновой оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Во **введении** автор приводит данные литературы последних лет, характеризующие актуальность проблемы, логично подводит читателя к заключению о необходимости комплексной оценки на основании клинических, функциональных и лабораторных критериев при оценке эффективности и безопасности различных методов АСИТ. Кроме того, АСИТ является длительной терапией, поэтому важны стоимость и доступность препаратов для лечения.

В обзоре литературы автором подробно проанализированы публикации по теме работы. На основании критического анализа литературных публикаций определяются критерии рационального выбора метода АСИТ в каждом конкретном случае. Симптомы аллергического ринита и аллергической астмы влияют на все аспекты жизни (социальные, физические, профессиональные).

Но на стр 11 рекомендовано дописать конкретно страну- Францию, где написано что из 230 исследуемых пациентов Франции- 90% пациентов отмечают снижение качества жизни, а не просто писать как 90% .

На странице 12 автор пишет: в США ежегодные расходы на лечение АР оцениваются более чем в 25 млрд. \$ (Это не правильная цифра, скорее опечатка. Правильно- в 2-5 млрд долл. В России стоимость месячного лечения одного пациента, страдающего АР, составляет 800– 2000р.

Рекомендовано исправить, что в США ежегодные расходы на лечение АР оцениваются более чем в 25 млрд. \$ (Это не правильная цифра, скорее опечатка. Правильно- в 2-5 млрд долл. Также автор пишет, что в России стоимость месячного лечения одного пациента, страдающего АР, составляет 800– 2000р. Но в источнике на 28 стр написана стоимость лечения $1359,4 \pm 42,3$ руб (данные проф. Курбачевой О.М.: Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии. Автореферат диссертации доктора мед.наук. М., 2007.47с.).

На стр 15 автор пишет: ранняя фаза аллергического воспаления продолжительностью 2-3 часа, развивается через несколько минут, а в особых случаях – через несколько секунд после воздействия аллергена. Просьба пояснить, что это за особые случаи. Затем наступает поздняя или отсроченная по времени (на 4-6 часов) фаза аллергического воспаления, развитие которой не связано с дополнительным воздействием аллергена. Поздней фазе способствуют накопление медиаторов воспаления. Необходимо добавить предложение, поздней фазе аллергического воспаления.

На стр 28 автор пишет, что в качестве критерия клинической эффективности АСИТ наиболее часто проводится оценка тяжести симптомов за определенный период (RCSS) связанный с воздействием пыльцы (например весь сезон цветения, который должен быть точно определен для пыльцевых аллергенов). Но где ссылки на публикацию?

Стр 39- Большинство побочных реакций легкой степени выраженности они могут быть надоедливыми.

Просьба пояснить, что значит побочные реакции могут быть надоедливыми?

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, где автор пишет, что отбор пациентов проводился согласно Федеральным клиническим рекомендациям по проведению аллерген-специфической иммунотерапии (2013г.). Необходимо пояснить, как это соответствует тому, что пациенты были обследованы и отобраны для включения в исследование с марта 2012 года по октябрь 2013, а ФКР были утверждены президиумом РААКИ только 23 декабря 2013 года. Наверное, автор использовал более ранние клинические рекомендации? Автор дает характеристику групп обследованных пациентов, детально описывается комплекс клинических, функциональных (спирометрия, передняя активная риноманометрия), лабораторных, аллергологических тестов, использованных в работе для решения поставленных задач, а также методы статистической обработки полученных результатов. Однако в критериях исключения согласно ФКР 2013 года нет для исключения групп пациентов у которых тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты; онкологические

заболевания; тяжелые психические расстройства; получавшие лечение β -блокаторами, включая топические формы; прием ингибиторов МАО в комбинации с симпатомиметиками; невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения; отсутствие контроля БА, сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина); наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ); беременность, грудное вскармливание. Необходимо эти данные включать в критерии исключения.

Просьба пояснить, почему вы ограничились возрастом 50 лет, а не выше?

Также хотелось бы знать какими аллергенами проводилась АСИТ? Пыльца деревьев, луговых трав, сорных трав?

На стр 46 вы пишите, что ПКИТ экстрактами аллергенов проводили пациентам, используя классическую схему (приложение 7). Начинали лечение с 0,1 мл в разведении 10^{-6} . Однако в клинических рекомендациях от 2013 года и в инструкции по аллергенам, рекомендованная начальная доза введения аллергена: является 0,1 мл в разведении 1:100000. Почему вы начинали с 10^{-6} ?

На стр 47 вы пишите, что пациенты, получавшие ПКИТ аллергоидами, на этапе набора дозы первые инъекции получали ежедневно или через день, а инъекции в разведении 10^{-2} и 10^{-1} получали с интервалом 1 раз в три дня. При хорошей переносимости лечение продолжали неразведенными аллергоидами с интервалом 1 раз в 7 дней и заканчивали за 2 недели до предполагаемого сезона цветения растений, к пыльце которых имелась повышенная чувствительность (приложение 9). Но, согласно ФКР лечение аллергоидами, определение начальной дозы осуществляется методом аллергометрического титрования. Ориентировочной начальной дозой является 0,1 мл в разведении 1:1000. Определяли ли вы начальную дозу?

В главе 2.4.Оценка эффективности АСИТ автор пишет, что у пациентов с астмой проводилась оценка выраженности бронхиальных симтомов по шкале ASS (Asthma Symptom Score – балл симптомов астмы), но для оценки симптомов астмы используют АСТ тест или АСQ тест.

Поясните пожайлуста шкалу ASS.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования, которые свидетельствуют о необходимости комплексной оценки эффективности и безопасности различных методов АСИТ на основании клинических, функциональных, лабораторных и экономических критериев при бронхиальной астме и аллергическом рините. Исходя из сравнительного анализа эффективности и безопасности АСИТ, диссертант обосновывает один из важных тезисов исследования о том, что использование комплексной оценки эффективности может быть полезным в прогнозировании и мониторинге эффективности АСИТ.

В части **3.4. Влияние разных методов АСИТ на уровень ЕСР в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой** автор в качестве биомаркера, характеризующего тяжесть аллергического воспаления, выбран ЕСР. Известно, что на результат исследования ЕСР может повлиять прием некоторых лекарств. ЕСР снижается при использовании ингаляционных кортикоидов, оральных кортикоидов, стабилизаторов тучных клеток, antagonистов рецепторов лейкотриена, циклоспорина, проведении иммунотерапии. Результат необходимо оценивать только в комплексе с клиническими проявлениями. Учитывали ли вы это?

В обсуждении автор сопоставляет результаты собственных исследований с современными тенденциями, обосновывает научную новизну и практическую ценность полученных данных.

Как вы объясните, что в вашем исследовании все пациенты были удовлетворены результатами лечения и никто не прервал лечение?

Вышеназванные замечания не носят принципиальный характер и не умоляют научной и практической значимости диссертации.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и обоснованы.

Практические рекомендации изложены конкретно и четко, они позволяют использовать данные автора врачами лечебных учреждений.

Материалы работы полно изложены в периодической печати, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК. Основные положения диссертации неоднократно были доложены на национальных конгрессах и конференциях.

Следует отметить, что аналитический подход к информации, полученной при выполнении исследования, позволяет судить о А.Ю Насуновой как специалисте высокой квалификации в области клинической аллергологии и ее научной зрелости.

Автореферат отражает содержание работы. Принципиальных замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

Внедрение результатов работы

Полученные в ходе исследования данные о сравнительной эффективности различных методов аллерген-специфической иммунотерапии у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, внедрены в практику работы отделения аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» для обоснованного выбора метода аллерген-специфической иммунотерапии и решения вопроса о ее продолжительности в каждом конкретном случае.

Материалы исследования используются на циклах повышения квалификации врачей аллергологов кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Заключение

Диссертация Насуновой Айсы Юрьевны на тему: «Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините», выполненная на кафедре клинической аллергологии РМАНПО под руководством профессора Горячкиной Л.А., является завершенным научно-квалификационным трудом, самостоятельно выполненным автором, имеет важное значение в решении актуальной проблемы для современной аллергологии – выбора предпочтительного метода аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом и решение вопроса о ее продолжительности.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Насуновой Айсы Юрьевны 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 31.01.2020 г. №0094/P, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09. – клиническая имmunология, аллергология

Заведующая отделом клинических исследований

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

доктор медицинских наук, отличник здравоохранения,

профессор образовательного центра,

врач аллерголог-иммунолог,

пульмонолог медицинского центра

Осипова Г.Л.

Специальность, по которой защищена докторская диссертация 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, 14.01.25 – пульмонология.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28.

E-mail: <https://pulmonology-russia.ru>. Рабочий телефон 8(495)3956393.

Подпись доктора медицинских наук Г.Л. Осиповой удостоверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России,

Доктор медицинских наук

«24» 09 2020 года



О.В. Данилевская