

«Утверждаю»

Проректор
по научной работе
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор,
Куликов А.Г.

« 12 » _____ 20 18 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация «Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините» выполнена на кафедре клинической аллергологии.

В период подготовки диссертации соискатель Насунова Айса Юрьевна с 13.10.2011 по 12.10.2014г. обучалась в очной аспирантуре Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; с 20.10.2014 по 01.09.2017г. работала в клинике ООО «Аллерджифри», в должности врача аллерголога-иммунолога; с 04.09.2017г. по настоящее время занимает должность врача аллерголога-иммунолога в ООО «Клиники Чайка».

В 2007 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Лечебное дело».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2013 году Государственным бюджетным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Горячкина Людмила Александровна, кандидат медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической аллергологии, заведующая кафедрой.

С 2014 года является научным руководителем соискателя ученой степени кандидата медицинских наук Насуновой Айсы Юрьевны.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы.

Представленная диссертация Насуновой А.Ю. «Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании решения актуальных задач представлен анализ сравнительной эффективности и безопасности подкожного и сублингвального методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

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 (эозинофильный катионный протеин (ECP), секреторный иммуноглобулин А (sIgA) – в назальном лаваже, интерлейкин-10 (ИЛ-10), аллерген-специфический иммуноглобулин G4 (sIgG4) – в сыворотке крови) при применении разных методов аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами и алергоидами у больных с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без таковой.

Разработанная схема комплексной оценки на основании клинических, функциональных, иммунологических критериев с учетом финансовых затрат на лечение 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.

Как известно, часть пациентов не отвечают на аллерген-специфическую иммунотерапию, поэтому использование комплексной оценки эффективности (клинические, функциональные, лабораторные критерии) может быть полезным в прогнозировании и мониторинге эффективности АСИТ.

Таким образом, сравнительный анализ эффективности подкожной и сублингвальной иммунотерпии аллергенами и аллергоидами на основании клинических (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии), функциональных критериев (передняя активная риноманометрия, спирометрия) продемонстрировал статистически значимые изменения в группе пациентов, получавших подкожную иммунотерапию аллергоидами. Высокая эффективность подкожной иммунотерапии аллергоидами может быть связана со сниженными аллергенными свойствами, и повышенной иммуногенностью лечебных препаратов. При этом качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой повышается вне зависимости от выбранного метода.

При выборе метода аллерген-специфической иммунотерапии одним из важных аспектов является безопасность. Анализ безопасности проводился на основе частоты побочных эффектов, а также учета потребности в препаратах «скорой помощи» во время лечебного периода аллерген-специфической иммунотерапии. 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. Для получения «отличного» или «хорошего» эффекта аллерген-специфической иммунотерапии важно, чтобы пациент понимал необходимость лечения, был информирован о ходе и процессе терапии, длительности, побочных эффектах и способах их предотвращения.

Лечение пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом является длительным, поэтому необходимо учесть экономические критерии, а именно стоимость и доступность препаратов для аллерген-специфической иммунотерапии. Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных методов аллерген-специфической иммунотерапии на основании анализов «затраты/эффективность» (cost-effectiveness analysis/CEA), «затраты/полезность» (cost-utility analysis/CUA). Таким образом, в результате сравнительного фармакоэкономического анализа с помощью методов «затраты/эффективность», «затраты/полезность» проведение одного курса предсезонной подкожной иммунотерапии аллергоидами с позиции эффективности и польза оказывается более выгодным.

В настоящее время врачу-аллергологу доступен широкий спектр методов АСИТ, позволяющий применять оптимальную тактику и стратегию терапии на основании клинических, функциональных, лабораторных критериев с учетом финансовых затрат на лечение и в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автором лично проведено изучение и анализ современной литературы, выявлены спорные вопросы сравнительной эффективности и безопасности различных методов аллерген-специфической иммунотерапии, выбора предпочтительного метода (подкожная или сублингвальная иммунотерапия), 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 разработке протокола исследования, в отборе больных, согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2013г.), в проведении аллерген-специфической иммунотерапии. 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.

Степень достоверности результатов проведенных исследований, их новизна и практическая значимость.

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 (исследование функции внешнего дыхания проведено методом компьютерной спирометрии на приборе «MASTER SCREEN BODY» фирмы «JAEGER» (Германия) с определением дыхательных объемов и расчетом скоростных показателей по кривой «поток-объем», с ежедневным проведением калибровки прибора с учетом показателей температуры, влажности, давления; передняя активная риноманометрия выполнена на приборе «MASTER SCREEN RHINO» фирмы «JAEGER» (Германия) с определением суммарного объемного потока, суммарного назального сопротивления).

Выбранные препараты для проведения аллерген-специфической иммунотерапии стандартизованы в одних и тех же единицах (PNU), что позволило получить корректные данные исследования. Результаты диссертации базируются на данных современных теоретических и практических материалах отечественной и зарубежной литературы. Для обработки полученных данных использована статистическая программа «Statistica for Windows v. 6.0, StatSoftInc.(США)».

Сравнения трех независимых групп по количественным и балльным шкалам проводилась на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Для сравнения показателей в независимых группах использовался тест Манна-Уитни, для сравнения показателей между визитами (динамики) использовался тест Уилкоксона. Для установления наличия взаимосвязи между двумя или более переменными использован непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. За пороговый уровень статистической значимости принималась величина $p=0,05$. Достоверность подтверждена также актом проверки первичного материала (от 01.02.2018г.)

Новизна и практическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени.

Представленные результаты сопоставимы с ранее проведенными исследованиями (Студеникина Е.В., 2005) в которых доказано, что положительное влияние одного курса аллерген-специфической иммунотерапии достоверно чаще наблюдалось на фоне подкожного введения алергоидов. В сравнении с результатами другого исследования, где сравнительная эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии проводилась лишь по клиническому улучшению (Козулина И.Е., 2017), в работе продемонстрирована целесообразность оценки в комплексе с клинико-функциональными показателями и биологических маркеров в назальном лаваже (ЕСР, sIgA) и в сыворотке крови (ИЛ-10, sIgG4) у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, а также проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных методов аллерген-специфической иммунотерапии экстрактами аллергенов и модифицированными аллергенами с единым стандартом PNU на основании анализов «затраты/эффективность» (cost-effectiveness analysis/CEA), «затраты/полезность» (cost-utility analysis/CUA).

Отличительной особенностью работы является определение локальных и системных биологических маркеров в период естественной экспозиции аллергена, что позволило оценить и сравнить величину клинического эффекта различных методов аллерген-специфической иммунотерапии непосредственно в сезон цветения. Полученные данные дают возможность осуществлять мониторинг

эффективности проводимой терапии, обоснованно подходить к выбору метода терапии и решению вопроса о ее продолжительности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- полученные в ходе исследования данные о сравнительной эффективности различных методов аллерген-специфической иммунотерапии у больных с 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 (акт внедрения от 01.02.2018г.);
- материалы исследования используются на циклах повышения квалификации врачей аллергологов кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Ценность научных работ соискателя ученой степени.

Результаты, полученные автором настоящей диссертационной работы, позволяют разработать комплексную оценку эффективности аллерген-специфической иммунотерапии экстрактами аллергенов и модифицированными аллергенами, включающие клинические критерии (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни), функциональные критерии (спирометрия, передняя активная риноманометрия) и лабораторные параметры (определение уровней ИЛ-10, sIgG4 – в сыворотке крови; sIgA, ECP - в назальном лаваже).

Данные полученные в ходе экспериментальной части работы и схема комплексной оценки эффективности позволяют разработать критерии рационального выбора конкретного метода аллерген-специфической иммунотерапии с целью повышения эффективности лечения и снижения финансовых затрат на лечение с позиции стоимость/эффективность/польза.

Опубликованные соискателем научные работы в полной мере отражают важнейшие аспекты выполненного исследования. Уровень ценности научных работ соискателя подтверждается статьями, опубликованными в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Диссертационная работа содержит подробную информацию о проводимом исследовании. Все это обуславливает ее ценность для практического здравоохранения для науки.

Научная специальность, которая соответствует диссертация:

Выполненная Насуновой А.Ю. диссертация на тему «Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините» соответствует формуле специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки) и области исследования: «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

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

В опубликованных работах и автореферате определено направление научного поиска, изложены основные положения диссертационного исследования.

Наиболее полно результаты диссертационной работы отражены в следующих публикациях:

1. Насунова А.Ю. Сравнительная эффективность разных методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с поллинозом: открытое рандомизированное испытание/А.Ю. Насунова, Н.М. Ненашева// Российский аллергологический журнал, т.16, №3. М.,2019. – С.35-46;12/6с. Иф-0,348.
2. Насунова А.Ю. Эффективность подкожной и сублингвальной иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой/А.Ю. Насунова, Н.М. Ненашева// Российский аллергологический журнал, т.16 № 1, М.,2019. - С.103-106; 4/2с. Иф-0,348.
3. Насунова А.Ю. Аллергический ринит. Возможности превентивной терапии/ А.Ю. Насунова, О.С. Дробик// Фарматека, № s1. М.,2013. - С. 75-79; 5/3с. Иф-0,418.

Основные положения диссертационной работы представлены на XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство»(Москва, 2013).

Диссертация соответствует п.14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Насуновой Айсы Юрьевны на тему «Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры клинической аллергологии.

Присутствовало на заседании 16 человек, в том числе докторов медицинских наук - 3, из них по специальности выполненной работы 14.03.09 - 3 человека. Результаты голосования: "за" – 16 чел., "против" - нет, "воздержалось" - нет, протокол № 5 от "08" февраля 2018г.

Ненашева Наталья Михайловна
Доктор медицинских наук, профессор
Кафедра клинической аллергологии
Профессор кафедры

Согласна на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора Ненашевой Натальи Михайловны удостоверяю.



Савченко Людмила Михайловна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Ученый секретарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

125993, г.Москва, ул.Баррикадная,д.2/1

E-mail: rmapo@rmapo.ru

www.rmapo.ru

Информация о лице, утвердившем Заключение организации, где выполнялась диссертация:

КУЛИКОВ АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ

Доктор медицинских наук, профессор

Проректор по научной работе

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.



Подпись доктора медицинских наук, профессора Куликова Александра Геннадьевича удостоверяю.



Савченко Людмила Михайловна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Ученый секретарь