

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ненашевой Натальи Михайловны на диссертацию Волковой Дарьи Александровны на тему «Сравнительная оценка эффективности патогенетической терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы

Аллергический ринит (АР) представляет собой одну из актуальных проблем современной аллергологии. Согласно данным эпидемиологических исследований распространенность аллергического ринита в различных регионах мира составляет от 4 до 32% при этом наблюдается устойчивая тенденция к росту распространенности и заболеваемости АР как в странах с высоким уровнем экономического развития, так и в странах с низким или средним уровнем дохода населения. Клинические проявления АР ухудшают качество жизни пациентов, негативно влияя на трудоспособность, физическую активность, качество ночного сна, что неизбежно приводит к снижению производительности труда, увеличению сроков временной потери трудоспособности пациентов, а, следовательно, к косвенным потерям на государственном уровне. Кроме того, аллергический ринит предрасполагает к развитию других заболеваний ЛОР органов (хронического синусита, отита, евстахиита, др.), а также является важнейшим фактором риска развития бронхиальной астмы. Таким образом, АР в настоящее время представляет собой значимую медико-социальную проблему.

На современном этапе в актуальных клинических рекомендациях и международных согласительных документах сформулированы основные подходы к диагностике и лечению пациентов с АР. Целью терапии АР является достижение контроля заболевания. В качестве инструмента оценки контроля экспертами предлагается использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Однако ВАШ позволяет получить информацию о выраженности симптомов АР, основанную исключительно на субъективном восприятии пациентом своего

состояния, что не всегда объективно отражает истинную картину назальной проходимости. В связи с этим эксперты в области аллергологии и ринологии подчеркивают необходимость проведения дополнительных методов исследования функции носового дыхания, в том числе с использованием передней активной риноманометрии (ПАРМ), с целью получения более полной информации о выраженности симптомов АР. При этом, применение ПАРМ с проведением теста с деконгестантом позволяет охарактеризовать причину назальной обструкции, что является крайне важным для выбора дальнейшей тактики лечения данных пациентов, включая своевременность решения вопроса о необходимости хирургической коррекции деформаций внутриносовых структур.

В настоящее время сформулирован ступенчатый подход к лечению АР. Среди средств медикаментозной терапии заболевания приоритетное значение отводится топическим глюкокортикостероидам (ИнГКС), а также и их фиксированным комбинациям с интраназальными антигистаминными препаратами (ИнАГП). Однако при использовании топических препаратов достижение полного контроля симптомов заболевания у части пациентов с АР остается сложной задачей. Часто отсутствие контроля связано с наличием сопутствующих внутриносовых структурных деформаций, включая искривление перегородки носа (ИПН). Эти анатомические особенности негативно влияют на доставку и распределение лекарственного препарата на слизистой оболочке носовой полости, что снижает эффективность проводимой терапии. В связи с этим продолжает оставаться актуальным поиск новых схем терапии и подходов к ведению пациентов с АР, в том числе с учетом сопутствующей патологии, позволяющих в дальнейшем оптимизировать лечение пациентов в цели достижения полного контроля заболевания.

Отдельное место в лечении АР отводится аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), которая, воздействуя на иммунологические основы аллергического воспаления, приводит к развитию толерантности к аллергенам и обеспечивает длительную ремиссию заболевания. В настоящее время известны основные механизмы реализации терапевтического эффекта АСИТ, однако до

сих пор не выделено надежных биомаркеров ее эффективности. В связи с этим возникает потребность к дальнейшему проведению исследований в данной области.

Таким образом, принимая во внимание вышесказанное, следует признать, что актуальность диссертационного исследования Волковой Дарьи Александровны не вызывает сомнений, а полученные результаты представляют большой научный и практический интерес.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования Волковой Дарьи Александровны обладают высокой степенью достоверности, что подтверждается репрезентативной выборкой, применением методологических подходов, соответствующих поставленным задачам, а также корректным проведением статистической обработки полученных данных.

В настоящей работе впервые проведен всесторонний анализ диагностических и терапевтических подходов к ведению пациентов с аллергическим ринитом в условиях Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», что позволяет сформировать объективное представление о подходах к ведению пациентов с АР в условиях реальной клинической практики.

Автором, впервые была продемонстрирована значимость включения передней активной риноманометрии в диагностический алгоритм АР. Было показано, что использование ПАРМ с проведением теста с деконгестантом позволяет провести дифференциальную диагностику причин возникновения назальной обструкции. При этом, было продемонстрировано, что регистрация необратимости назальной обструкции у пациентов с АР было ассоциировано с наличием структурных деформаций в полости носа, что является критически важным в последующем выборе стратегии лечения заболевания.

На основании выявленных клинико-функциональных особенностей течения АР автором впервые установлено, что пациенты с обратимой назальной обструкцией, получающие фиксированную комбинацию, демонстрируют

лучшие результаты суммарных показателей ПАРМ на вдохе по сравнению с группой пациентов, использующих комбинацию ИнГКС и системных антигистаминных препаратов II поколения (сАГП II). В случае необратимой назальной обструкции наилучшие суммарные показатели ПАРМ как на вдохе, так и на выдохе, были зафиксированы у пациентов, получающих свободную комбинацию топических глюкокортикостероидов и сАГП II. Таким образом было показано, что консервативное лечение пациентов с АР с сопутствующими внутриносowymi структурными нарушениями требует использования противоаллергических препаратов системного действия.

Кроме того, автором был продемонстрирован выраженный клинический эффект аллерген-специфической иммунотерапии, что было ассоциировано со статистически значимым повышением уровней TGF- β , IL-12, а также умеренным повышением аллерген-специфических IgG4 при снижении уровня IL4, что свидетельствует о признаках реконструкции иммунного ответа при формировании ранней толерантности к аллергенам на фоне проведения АСИТ.

Таким образом, по результатам проведенного исследования автором впервые был разработан и представлен алгоритм выбора патогенетической терапии АР, учитывающий клинико-функциональные особенности его течения. На начальном этапе алгоритма анализируются данные ПАРМ после проведенного теста с деконгестантом, что позволяет выделить пациентов с обратимой и необратимой назальной обструкцией. В дальнейшем регистрируются показатели передней активной риноманометрии, а также результаты ВАШ, для оценки уровня контроля заболевания на каждом этапе эскалации патогенетической терапии АР. В случае достижения контроля заболевания предлагается рассмотреть вопрос о возможности проведения АСИТ как у пациентов с обратимой, так и необратимой назальной обструкцией, что имеет принципиально важное значение, учитывая системность воздействия АСИТ на иммунологические основы аллергического воспаления. В том случае, если у пациентов с обратимой назальной обструкцией на фоне проведенного курса комбинированной медикаментозной терапии АР достичь контроля заболевания не удастся, предлагается рассмотреть возможность

дополнительного назначения генно-инженерного биологического препарата - омализумаба. Для пациентов с необратимой назальной обструкцией, при отсутствии контроля АР на фоне консервативной медикаментозной терапии, обязательным этапом является повторное назначение консультации оториноларинголога для решения вопроса о хирургической коррекции структурных деформаций полости носа с целью возможности полного восстановления носового дыхания и достижения контроля заболевания. Таким образом, представленный алгоритм позволяет осуществить дифференцированный подход к выбору тактики ведения пациентов с аллергическим ринитом с учетом сопутствующей патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Волковой Дарьи Александровны представляет собой завершенное комплексное научное исследование. Методологический подход, выбранный автором для решения поставленных задач, может быть признан адекватным и рациональным. Результаты исследования наглядно представлены в виде таблиц и графиков. Выводы, положения, выносимые на защиту, а также практические рекомендации автора соответствуют заявленной цели и задачам исследования и основаны на достаточном объеме выборки, что обеспечивает их научную обоснованность. Статистическая обработка проведена автором самостоятельно с использованием программы STATISTICA 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, США).

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты, полученные автором, убедительно свидетельствуют о необходимости включения метода передней активной риноманометрии в диагностический алгоритм АР. ПАРМ позволяет наиболее полно охарактеризовать выраженность назальной обструкции, оценить уровень контроля аллергического ринита совместно с результатами ВАШ, а при проведении теста с деконгестантом - заподозрить наличие структурных

деформаций в полости носа, что дает возможность совместно с врачом оториноларингологом выбрать адекватную тактику ведения пациентов, включая решение вопроса о необходимости проведения хирургической коррекции внутриносовых структур.

Разработанный алгоритм в форме программы ЭВМ позволяет персонифицированно подойти к выбору средств патогенетической терапии аллергического ринита и дает возможность врачам различных специальностей выбрать оптимальную тактику ведения пациентов с целью достижения контроля заболевания, что имеет существенное практическое значение.

Полученные данные в отношении динамики исследуемых цитокинов (IFN- γ , IL-4, IL-13, IL-12, IL-10, TGF- β), а также аллерген-специфических IgG4 на фоне проведения АСИТ вносят дополнительный вклад в понимание механизмов реализации терапевтического эффекта АСИТ на этапе формирования ранней толерантности к аллергенам.

Практическая значимость подтверждается внедрением полученных результатов исследования в работу Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», медицинского центра «Клиника оториноларингологии» ООО "КОРЛ" г. Казани. Кроме того, результаты исследования используются в учебном процессе кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, а также на циклах непрерывного медицинского образования на кафедре терапии, гериатрии и семейной медицины, кафедре оториноларингологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 научных работах, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК по специальности 3.2.7. Иммунология, 5 из которых - в научных изданиях, входящих в базы данных Scopus. По результатам проведенного исследования

получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, а также 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Волковой Д.А. изложена на 179 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 10 рисунками. Список литературы содержит 270 источников (41 отечественных и 229 зарубежных авторов).

Введение диссертации структурировано и содержит информацию об актуальности и степени разработанности темы исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости работы. Четко сформулирована цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту. Кроме того, дана информация о методологии и методах исследования, внедрении результатов исследования в практику, а также о соответствии диссертации паспорту научной специальности. Введение включает разделы о степени достоверности полученных результатов, данные об апробации, кроме того, обозначен личный вклад автора и дана информация о публикациях по теме диссертационного исследования.

В главе «обзор литературы» на основе анализа значительного количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов представлены актуальные подходы к диагностике и лечению АР. Автор проводит всесторонний анализ существующих методов объективной оценки функции носового дыхания, современных инструментов субъективной оценки уровня контроля и выраженности проявлений АР. Кроме того, подробно рассматриваются исследования, посвящённые современным достижениям в области терапии аллергического ринита. Отдельно представлены данные об актуальных представлениях, касающихся механизмов реализации терапевтического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии, а также

обзор существующих биомаркеров-кандидатов для оценки ее терапевтической эффективности.

В главе 2, «Материалы и методы исследования», автором представлен структурированный дизайн исследования, дана детальная характеристика исследуемых групп, подробно описаны используемые общеклинические, аллергологические и иммунологические методы обследования, методология проведения передней активной риноманометрии, включая пробу с деконгестантом. Описаны статистические методы, использованные для анализа полученных данных.

Глава 3 содержит анализ зарегистрированной базы данных пациентов с АР. Обращает на себя внимание, что в реальной клинической практике существует проблема поздней диагностики АР, а также нерациональный подход к проведению диагностических и лечебных мероприятий. Кроме того, было продемонстрировано отсутствие корреляционной связи между ВАШ и суммарными показателями передней активной риноманометрии у пациентов с АР. Также было показано, что необратимость назальной обструкции, зафиксированная после проведенного теста с деконгестантом, была ассоциирована с наличием различных деформаций внутриносовых структур.

В 4-й главе автором детально представлены результаты сравнительного анализа различных вариантов патогенетической терапии аллергического ринита. Продemonстрировано, что предпочтительным вариантом лечения АР у пациентов с обратимой назальной обструкцией является назначение фиксированной комбинации ИнГКС-ИнАГП, в случае необратимой назальной обструкции препаратами выбора являются ИнГКС в сочетании с сАГП II. Кроме того, в указанной главе представлены результаты, подтверждающие высокую клиническую эффективность АСИТ у пациентов с АР, а также данные анализа динамики цитокинового статуса и уровня $asIgG4$ на фоне её проведения. Показано, что терапевтический эффект АСИТ был ассоциирован со статистически значимым повышением уровней, в первую очередь, $TGF-\beta$ и $IL-12$, а также умеренным повышением $asIgG4$ при снижении уровня $IL-4$. В последующем, по результатам полученных данных, автором разработан

пошаговый алгоритм выбора средств патогенетической терапии заболевания с учетом клинико-функциональных особенностей его течения, который представлен в форме зарегистрированной программы ЭВМ.

В заключении автор подробно анализирует результаты собственных исследований и сопоставляет полученные данные с современными отечественными и зарубежными достижениями.

Выводы четко сформулированы, аргументированы, соответствуют поставленным задачам и полностью их раскрывают.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возник ряд вопросов.

1. У многих пациентов с АР, включенных в Ваше исследование, имелись сопутствующие аллергические заболевания. Отметили ли Вы какое-либо влияние этих болезней на течение и терапию АР?

2. Чем Вы объясняете неполную обратимость назальной обструкции по данным ПАРМ у пациентов с АР (группа 1В) без структурных нарушений внутриносовых структур после курса терапии фиксированной комбинацией ИнГКС+ИнАГП и напротив значимую положительную динамику в показателях ПАРМ у пациентов со структурными нарушениями (группа 2В) после терапии свободной комбинацией?

Однако следует отметить, что данные вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационное исследование Волковой Дарьи Александровны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – разработка и внедрение персонифицированной стратегии лечения аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения, имеющей важное значение для науки и практического здравоохранения. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Волкова Дарья Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой аллергологии и
иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Доктор медицинских наук

(14.03.19 Клиническая иммунология, аллергология), профессор

Ненашева Н.М.

Подпись официального оппонента д.м.н., профессора Ненашевой Н.М. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Чеботарева Т.А

22. 05.2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1, Сайт: <https://rmapo.ru> тел. +7 (495) 680-05-99, E-Mail: rmapo@rmapo.ru.