

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ильиной Натальи Ивановны 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 по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы

Актуальность избранной диссертантом темы определяется высокой распространенностью АР, который наблюдается более чем у 400 миллионов человек по всему миру. Несмотря на то, что АР не является жизнеугрожающим заболеванием, его симптомы существенно снижают качество жизни пациентов, что приводит к значимым социально-экономическим проблемам, оказывая отрицательное влияние не только на систему здравоохранения, но и приводя к косвенным потерям на государственном уровне из-за снижения производительности труда и увеличения сроков временной потери трудоспособности пациентов. Кроме того, аллергический ринит является одним из значимых факторов риска развития бронхиальной астмы, проявления которой отмечаются у 15-38% пациентов с АР.

В настоящее время алгоритмы диагностики и лечения АР регламентированы отечественными и зарубежными согласительными документами. Тем не менее, существенной проблемой остается гиподиагностика заболевания. Поздняя диагностика АР часто связана с отсроченным обращением пациентов за медицинской помощью, что особенно характерно для интермиттирующего течения заболевания, недостаточной настороженностью врачей первичного звена, врачей других специальностей в отношении симптомов АР. Кроме того, у значительной части пациентов отмечается отсутствие контроля заболевания, что может быть связано с наличием других сопутствующих заболеваний носа и околоносовых пазух, включая деформации внутриносовых структур. Подобная коморбидность может иметь взаимоотношающийся характер и оказывать влияние на

эффективность проводимой стандартной терапии АР, препятствуя достижению контроля заболевания. В связи с этим актуальным становится разработка персонифицированных стратегий терапии АР с учетом сопутствующей патологии.

В настоящее время в качестве основного инструмента для оценки уровня контроля АР предлагается визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Однако результаты ВАШ характеризуют исключительно субъективную оценку выраженности симптомов АР, что не всегда коррелирует с объективными параметрами назальной проходимости. В связи с этим учет объективных показателей функции носового дыхания, измеренных с помощью метода передней активной риноманометрии (ПАРМ) становится актуальным и позволяет обеспечить всестороннюю оценку выраженности симптомов аллергического ринита и спланировать индивидуальную стратегию лечения заболевания.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями наиболее эффективными фармакотерапевтическими препаратами в лечении АР являются топические глюкокортикостероиды (ИнГКС), а также их фиксированные комбинации с интраназальными антигистаминными препаратами (ИнаГП). Однако их применение в случае наличия внутриносовых структурных деформаций может быть ограничено в результате неадекватного распределения частиц аэрозоля назального спрея в полости носа, что обуславливает резистентность к проводимой терапии. Следовательно, у значительной части пациентов необходима оптимизация терапевтических подходов в ведении пациентов с АР с учетом сопутствующих анатомических особенностей.

Приоритетное значение в лечении АР принадлежит аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), которая является единственным методом патогенетической терапии АР, обладающим болезнью-модифицирующим эффектом. Понимание основных клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования толерантности к аллергенам в ходе проведения АСИТ, позволило выделить ряд предиктивных биомаркеров ее эффективности. Однако, несмотря на многочисленные

исследования в данной области, единого консенсуса исследователей в выделении надежных биомаркеров эффективности АСИТ не существует, что свидетельствует о необходимости продолжения исследований по данному направлению.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Волковой Дарьи Александровны, посвященного сравнительной оценке различных вариантов патогенетической терапии АР, включая АСИТ, и разработке персонифицированной стратегии лечения заболевания с учетом клинико-функциональных особенностей его течения, не вызывает сомнений, а полученные результаты представляют большой научный и практический интерес.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Диссертационная работа выполнена строго в соответствии с разработанным дизайном исследования, применены современные методики научного исследования. Достоверность научных положений и выводов определяется достаточным количеством обследованных пациентов, группы сформированы в соответствии с критериями включения и невключения, использованы методы, адекватные поставленным задачам, корректно проведена статистическая обработка данных.

Автором впервые представлены данные о терапевтических и диагностических подходах в ведении пациентов с АР в реальной клинической практике на основе анализа зарегистрированной базы данных показателей клинической и специфической диагностики АР с характеристикой проводимой терапии. Было установлено преобладание пациентов с персистирующей формой АР среднетяжелого течения, зафиксирована поздняя диагностика заболевания: срок от момента дебюта АР до постановки диагноза составлял 7 [3; 12] лет. При этом регламентированные клиническими рекомендациями методы исследования, такие как ОАК, риноцитограмма, а также консультация врача оториноларинголога, были проведены только у 62,9%, 2,4% и 23,9% пациентов соответственно. Кроме того, автор продемонстрировал

нерациональный подход к лечению пациентов с АР. Подавляющая часть больных вне зависимости от степени тяжести заболевания применяли комбинацию интраназальных глюкокортикостероидов в сочетании с системными антигистаминными перапаратами II поколения (сАГП II) и только 19,5% пациентов, получали аллерген-специфическую иммунотерапию.

В настоящей работе автором впервые обосновывается целесообразность включения объективных методов исследования (ПАРМ) в диагностический алгоритм АР. При проведении ПАРМ у пациентов с АР обнаружено отсутствие корреляции показателей ВАШ и параметров СОП и СС на вдохе и выдохе. Кроме того, автором впервые показано, что применение ПАРМ после использования деконгестанта позволяет провести дифференциальную диагностику причин назальной обструкции, заподозрить наличие внутриносовых структурных деформаций и правильно определить дальнейшую тактику ведения пациентов, включая обследование у врача оториноларинголога.

В диссертационной работе Волковой Д.А. впервые были представлены результаты сравнительной оценки эффективности патогенетической медикаментозной терапии АР с учетом субъективных методов оценки выраженности симптомов заболевания (TNSS, TOSS, ВАШ, SNOT -22), а также объективных параметров носового дыхания (ПАРМ). На основе анализа данных валидизированных опросников продемонстрировано, что по окончании курса терапии у пациентов как с обратимой, так и необратимой назальной обструкцией, получающих ИнГКС-ИнаГП и ИнГКС/сАГП II, статистически значимые различия в выраженности проявлений АР отсутствовали. Однако по результатам ПАРМ впервые было установлено, что для пациентов с обратимой назальной обструкцией наиболее эффективным вариантом лечения АР является назначение фиксированной комбинации. В случае необратимой назальной обструкции наилучшие показатели ПАРМ были зафиксированы у пациентов, получающих терапию ИнГКС в сочетании с сАГП II.

Проведенное исследование убедительно демонстрирует эффективность аллерген-специфической иммунотерапии в лечении АР. Впервые показано, что

терапевтический эффект АСИТ был ассоциирован со статистически значимым повышением уровней TGF- β , IL-12 и аллергенспецифических IgG4 (asIgG4), при снижении уровня IL-4, что свидетельствует о наличии признаков реконструкции иммунного ответа при формировании ранней толерантности к аллергенам на фоне проведения АСИТ.

Таким образом, на основе полученных данных автором впервые разработан и представлен в форме программы ЭВМ персонифицированный алгоритм выбора патогенетической терапии АР среднетяжелого течения с учетом клинико-функциональных особенностей его течения: для пациентов с обратимой назальной обструкцией предпочтительным вариантом терапии является назначение фиксированной комбинации ИнГКС-ИнАГП. В случае необратимой назальной обструкции препаратами выбора являются ИнГКС в сочетании с сАГП II. Принимая во внимание системность воздействия АСИТ на ключевые патогенетические механизмы формирования аллергического воспаления при АР, данный метод лечения рекомендуется рассмотреть в качестве приоритетного терапевтического подхода для всех пациентов с АР.

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

Диссертация Волковой Дарьи Александровны представляет собой законченное научное исследование. Автором корректно сформулирована цель, в соответствии с которой логично и обоснованно представлены задачи. Применяемые методы полностью адекватны поставленным задачам, обладают достаточной информативностью. Изложенные материалы позволяют говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Объем фактического материала, использованный автором, является достаточным, отвечает поставленным задачам и соответствует сформулированным выводам. Для решения каждой отдельной задачи автором был разработан определенный дизайн исследования. В рамках первого этапа проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации 251

пациента с АР, сформирована база данных клинических подходов к диагностике и терапии заболевания. На втором этапе осуществлено исследование объективных параметров носового дыхания с использованием ПАРМ, включая тест с деконгестантом, а также оценка результатов ВАШ у 148 пациентов с АР. Третий этап включал анализ эффективности различных вариантов патогенетической терапии заболевания у 119 пациентов с аллергическим ринитом. Таким образом, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации базируются на репрезентативной выборке, что позволило автору получить достоверные и объективные результаты. Для решения поставленных задач автор использовал общеклинические, аллергологические, иммунологические методы исследования. Кроме того, для оценки эффективности проводимой терапии было использовано достаточное количество валидизированных опросников и шкал, выбор которых соответствовал варианту проводимой терапии и позволял характеризовать степень выраженности симптомов АР, аллергического конъюнктивита, а также качество жизни пациентов. Объективные методы исследования назальной проходимости предполагали проведения ПАРМ с проведением теста с деконгестантом. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, США) и включала описательный, сравнительный и корреляционный анализ, а также многомерный анализ данных с использованием метода главных компонент.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о высоком уровне компетентности автора в предмете исследования и обоснованности сформулированных в работе научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Волковой Д.А., свидетельствуют о важности применения метода передней активной риноманометрии в диагностическом алгоритме АР. Данный метод

позволяет не только объективно оценить степень выраженности назальной обструкции, но и провести дифференциальную диагностику причин ее возникновения еще до консультации врача оториноларинголога. Последующее комплексное обследование у ЛОР врача дает возможность в оптимальные сроки определить необходимость хирургического вмешательства, а также осуществить индивидуальный подбор средств патогенетической терапии аллергического ринита.

Полученные автором сведения о взаимосвязи терапевтической эффективности АСИТ с изменением уровня отдельных цитокинов (TGF- β , IL-12, IL-4) и asIgG4, вносят значимый вклад в понимание реализации механизмов аллерген-специфической иммунотерапии на раннем этапе формирования иммунной толерантности к аллергенам.

Разработанный алгоритм выбора патогенетической терапии АР позволяет врачам различных специальностей в рамках амбулаторного приема эффективно определить оптимальную тактику ведения пациента с АР с целью достижения полного контроля заболевания.

Практическая значимость исследования подтверждается внедрением результатов диссертационной работы в реальную клиническую практику Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», медицинского центра «Клиника оториноларингологии» ООО "КОРЛ" г. Казани, а также в учебный процесс кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, кафедры оториноларингологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 научных работах: 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК по специальности 3.2.7. Иммунология, 5 из которых - в научных изданиях,

входящих в базу данных Scopus. Также по результатам работы было получено 2 свидетельства о государственной регистрации результатов интеллектуальной деятельности: базы данных и программы для ЭВМ.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Волковой Д.А. изложена на 179 страницах и построена по традиционному плану: состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 2 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 41 отечественных и 229 зарубежных источников. Обращает внимание последовательность изложения материала и внутреннее единство структуры диссертации.

Во введении автором показана актуальность исследования, представлены цель и задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также сведения о внедрении полученных результатов.

В первой главе автором осуществлен всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающий современные научные представления о диагностических методах, применяемых у пациентов с аллергическим ринитом (АР). Особое внимание уделено детальному анализу существующих объективных методов оценки функции носового дыхания. Кроме того, в главе подробно рассматривается эффективность различных вариантов патогенетической терапии АР с акцентом на современные терапевтические стратегии и их доказательную базу. В отдельном разделе приведены современные данные о механизмах реализации терапевтического эффекта АСИТ и рассмотрены основные биомаркеры-кандидаты ее эффективности.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлен четко структурированный дизайн исследования, дана подробная характеристика групп пациентов, указаны критерии включения и невключения. В работе приведены лабораторные, инструментальные, аллергологические и иммунологические методы исследования. Подробно описана методология

проведения передней активной риноманометрии, позволяющая получить объективные данные о степени выраженности назальной обструкции, а также методика проведения теста с деконгестантом. Описаны методы статистического анализа, которые соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов.

В Главе 3 приведены результаты подробного анализа сформированной и зарегистрированной «Базы данных показателей клинической и специфической диагностики аллергического ринита с характеристикой вариантов проводимой терапии». Кроме того, в данной главе автором показано значение субъективных и объективных методов оценки носового дыхания в диагностическом алгоритме у пациентов с АР. Отмечено, что у пациентов с АР показатели субъективных методов исследования не коррелируют с данными объективных методов, а определение односторонних параметров ПАРМ после использования деконгестанта, позволяют у части пациентов заподозрить наличие структурных нарушений в полости носа.

В 4 главе подробно описаны результаты эффективности различных вариантов патогенетической медикаментозной терапии АР, включая АСИТ. Также показано, что терапевтический эффект АСИТ ассоциирован со статистически значимым повышением уровней TGF- β , IL-12 и asIgG4, при снижении уровня IL-4. На основе полученных данных автором представлено подробное описание алгоритма персонифицированного подхода к ведению пациентов с АР.

В заключительной части диссертации автор проводит детальный анализ результатов собственных данных и сопоставляет их с последними достижениями в отечественной и зарубежной науке.

Выводы, представленные в работе, сформулированы с высокой степенью ясности и обоснованности, полностью соответствуют поставленным исследовательским задачам и раскрывают их содержание в полном объеме.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, основные положения, выносимые на защиту, и выводы.

Замечания по работе

По результатам детального анализа оформления и содержания диссертационной работы замечаний не выявлено.

Однако в процессе ознакомления с диссертацией возник ряд вопросов, которые не влияют на общую положительную оценку представленного исследования:

1. Какой срок от дебюта заболевания до установления диагноза аллергического ринита наблюдался у Ваших пациентов?
2. Какой процент пациентов с аллергическим ринитом Вы вели совместно с врачом оториноларингологом?
3. Вами показано, что у пациентов с необратимой назальной обструкцией фиксированная комбинация ИнГКС и ИнАГП не приводила к значимому улучшению параметров ПАРМ, а комбинация ИнГКС и системных АГП II поколения по параметрам ПАРМ была эффективна у пациентов и с обратимой и с необратимой назальной обструкцией. Не является ли целесообразным использование именно этой комбинации у всех пациентов с АР?

Заключение

Диссертационное исследование Волковой Дарьи Александровны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи - разработке персонифицированной стратегии лечения аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения, имеющей важное значение для науки и практической медицины. 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:

Заместитель директора

по клинической работе, главный врач

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»

ФМБА России, доктор медицинских наук

(14.00.36 – Аллергология

и иммунология), профессор

Н.И. Ильина

Подпись официального оппонента д.м.н., профессора Ильиной Н.И. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»

ФМБА России, кандидат медицинских наук



А.А. Власов

19.05.2025 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел. 8 (499) 617-10-27, адрес электронной почты: info@nrcii.ru