

одновременно пылят несколько растений с высоким аллергизирующим потенциалом. В исследованиях последних лет показано, что тест активации базофилов (Basophil activation test – BAT) является надежным аналогом провокационных проб и может эффективно использоваться при диагностике IgE-опосредованных заболеваний и мониторинге АСИТ. Однако необходимы дополнительные исследования для того, чтобы использовать компонент-разделенную молекулярную аллергодиагностику и реактивность базофилов в качестве надежных прогностических биомаркеров аллерген-специфической иммунотерапии. В связи с изложенным, актуальность исследования Душиной Людмилы Валентиновны не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе впервые представлены данные о молекулярных паттернах сенсibilизации к мажорным аллергенам амброзии и полыни у пациентов с аллергией к пыльце сорняков в Ставропольском крае.

Установлена высокая вероятность ошибок при выборе АСИТ на основании кожных проб, составившая 8,3% у пациентов с моносенсibilизацией к амброзии, 33,3% – олигосенсibilизацией к амброзии и полыни, 58,3% – полисенсibilизацией к пыльце деревьев, луговых и сорных трав. Впервые показано увеличение спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов, коррелирующее с показателями специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии и полыни у пациентов при сенсibilизации пыльце сорных трав. Проведена оценка эффективности АСИТ на когорте пациентов с поллинозом в Ставропольском крае, составившая 67,3% после первого курса аллергенспецифической иммунотерапии и 76,7% – после второго. Впервые

определено изменение специфических IgE и индексов соотношения общего и специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии и полыни при мониторинге и наблюдении пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорняков на фоне АСИТ. Впервые установлено уменьшение спонтанной и индуцированной аллергеном активации базофилов под влиянием АСИТ. Показано, что раннее снижение средних показателей ВАТ может быть предиктором эффективности АСИТ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, степень опубликованности научных положений и выводов диссертационной работы

Диссертационное исследование Душиной Л.В. выполнено на высоком методическом уровне. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом исследований, проведенных с использованием регламентированных клинических, инструментальных, лабораторных, иммунологических и аллергологических методов. Представленные в настоящей работе данные, получены при проспективном обследовании и диспансерном наблюдении 60 больных с аллергическим ринитом, обусловленным сенсibilизацией к пыльце сорных трав. Определение специфических иммуноглобулинов E к мажорным аллергенам пыльцы и реактивности базофилов в спонтанных условиях и после стимуляции аллергеном выполнялось до лечения и при мониторинге АСИТ (через 3 и 15 месяцев после начала иммунотерапии). В работе использованы сертифицированные методы лабораторного иммунологического обследования пациентов (компонент-разделенная молекулярная аллергодиагностика ImmunoCap и определение активации базофилов методом проточной цитофлуориметрии). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионных программ и современных методов статистики. Научные положения, выводы

и заключение, сформулированные в диссертации, обоснованы объемом проведенных исследований, методическими подходами, использованием современных методов исследования. Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Душиной Л.В. изложена на 155 страницах, написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 296 источников, в том числе отечественных – 32, иностранных – 264. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 41 рисунком.

Введение содержит все необходимые разделы: «Актуальность и степень разработанности темы исследования», «Цель и задачи исследования», «Научная новизна исследования», «Теоретическая и практическая значимость исследования», «Методология и методы исследования», «Положения диссертации, выносимые на защиту», «Степень достоверности и апробация результатов исследования». Все разделы написаны корректно и соответствуют тому, что изложено в главах диссертации.

Глава «Обзор литературы» включает 5 разделов и посвящена аллергии к пыльце трав, молекулярному профилю сенсибилизации, механизмам формирования иммунной толерантности и клинической эффективности при аллерген-специфической иммунотерапии. Показано значение компонент-разделенной молекулярной аллергодиагностики и теста активации базофилов для диагностики поллиноза и мониторинга эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. В целом, обзор литературы дает

достаточно полное представление о проблеме и позволяет оценить новизну и практическую значимость полученных автором результатов.

В главе «Материалы и методы исследования» приведены критерии установления диагноза Аллергический ринит, шкалы оценки клинических симптомов, объема лекарственной терапии, эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, принятые в РФ и в мире и использованные в настоящем исследовании. Автором указано, что выполнено проспективное обследование и диспансерное наблюдение 60 пациентов с аллергическим ринитом, находившихся на лечении в аллергокабинете АНМО СККДЦ. Следует отметить, что экспериментальные методики определения специфических иммуноглобулинов E и тест активации базофилов описаны детально и соответствуют принципам лабораторной аллергодиагностики, которые используются отечественными и зарубежными исследователями в данной области. Для обработки результатов исследования выбраны адекватные методы статистического анализа.

Глава «Результаты исследования» состоит из пяти разделов. В первом разделе дана клинико-аллергологическая характеристика пациентов, включенных в исследование. У 11,7% пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, наблюдалось тяжелое течение АР, у 73,3% – среднетяжелое, у 15% – легкое течение заболевания. В 68,3% случаев в структуре коморбидной патологии верифицированы аллергический конъюнктивит, в 16,7% – бронхиальная астма, в 11,7% – пищевая аллергия, в 26,7% – атопический дерматит.

Во втором разделе представлены данные о молекулярном профиле сенсibilизации при аллергии к пыльце сорняков в Ставропольском крае. Антитела к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1* обнаружены в 81,7% случаях, полыни (*nArt v1*) – в 48,3%, тимофеевки (*rPhl p1,5*) – в 28,3%,

березы (*Bet v1*) – в 11,7%, что составило 81,7 и 78,4%, 35,3 и 57,1% от числа пациентов, имеющих положительные результаты кожных проб. Наиболее распространенными паттернами сенсibilизации явились *nAmb a1 + nArt v1-* (38,3%) и *nAmb a1 + nArt v1+-* (43,4%). При сопоставлении кожных проб с результатами компонент-разделенной МА оказалось, что программа АСИТ, предложенная на основании Prick-тестов, требует коррекции у 43,3% пациентов с аллергией к сорнякам, в том числе у 8,3% больных в группе с моносенсibilизацией, у 33,3% – с олигосенсibilизацией, у 58,3% – с полисенсibilизацией. В третьем разделе показано, что у пациентов, сенсibilизированных к сорным травам, отмечается увеличение спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов, что коррелирует с уровнем специфических антител к мажорным белкам амброзии и полыни. Полученные данные позволяют применять тест активации базофилов в качестве арбитражного при невозможности определения специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам методом компонент-разделенной молекулярной алергодиагностики; несоответствии кожных проб и показателей специфических IgE, что существенно облегчит выбор препарата для АСИТ.

В третьем разделе показана эффективность АСИТ у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав. Установлено, что положительный эффект после первого курса АСИТ наблюдается у 67,3% пациентов, после второго курса – у 76,7%, что сопровождается положительной динамикой клинических симптомов.

В четвертом разделе установлено, что показатели специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (*nAmb a1*) и полыни (*nArt v1*), а также коэффициенты IgE спец. *nAmb a1* / IgE общ. и IgE спец. *nArt v1* / IgE общ. не изменяются под влиянием АСИТ и не могут применяться в качестве ранних предикторов ее эффективности.

В пятом разделе доказано статистически значимое уменьшение спонтанной реактивности базофилов после второго курса АСИТ. Снижение индуцированной аллергеном активации базофилов отмечалось в 67,4% проб после первого курса АСИТ и в 69,0% проб – после второго. Уменьшение индекса стимуляции ВАТ (ИС ВАТ) выявлялось преимущественно у пациентов с положительными результатами лечения. Установлено, что тест активации базофилов с аллергенами пыльцы, выполненный через 3 месяца после начала соответствующей АСИТ, может быть использован в качестве раннего предиктора ее эффективности с уровнем чувствительности 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной – 74,4% и отрицательной – 77,4% предсказательной ценности.

В главе «Обсуждение результатов» объединены полученные автором результаты и приведена дискуссия, включившая сопоставление полученных результатов с данными отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме. Следует отметить положительную динамику реактивности базофилов под влиянием аллерген-специфической терапии, что имеет важное патогенетическое значение и может быть использовано при мониторинге АСИТ.

Выводы и практические рекомендации суммируют все полученные автором результаты, логичны, четко сформулированы и полностью обоснованы. Автореферат адекватно отражает основные результаты диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 10 работ, 4 из них – в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. В целом, диссертация написана логично, аккуратно оформлена, содержит необходимые рисунки и таблицы. Замечания к диссертационной работе незначительны и имеют технический характер.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Фундаментальная значимость результатов диссертационной работы определяется объемом новых данных о молекулярном профиле сенсibilизации к отдельным компонентам аллергенов пыльцы у пациентов с моно- олиго- и полисенсibilизацией к сорнякам, проживающих в Ставропольском крае. Распространенность сенсibilизации к мажорному аллергену амброзии (nAmb a1) составила 81,7%, полыни (nArt v1) – 48,3%.

Установлены существенные различия между результатами кожных проб и показателями компонент-разделенной молекулярной аллергодиагностики. Определение специфических IgE к мажорным аллергенам пыльцы растений может привести к изменению программы АСИТ у 43,3% пациентов, что будет способствовать увеличению ее эффективности. У пациентов, сенсibilизированных к сорным травам, выявлена диагностическая значимость спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов, что позволяет применять ВАТ в практике аллерголога в качестве арбитражного теста при невозможности определения специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам методом ImmunoCap; несоответствии кожных проб и показателей специфических IgE. Показана существенная динамика показателей ВАТ при клинико-лабораторном мониторинге эффективности АСИТ. Установлено, что раннее снижение показателей ВАТ, зарегистрированное через 3 месяца после начала иммунотерапии, может использоваться в качестве предиктора ее эффективности с уровнем чувствительности - 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной – 74,4% и отрицательной – 77,4% предсказательной ценности. Результаты работы могут представлять интерес как для сотрудников научно-исследовательских учреждений, занимающихся молекулярной аллергодиагностикой и проточной цитофлуориметрией, так и для практикующих врачей – аллергологов-иммунологов, врачей общей

практики, оториноларингологов, врачей клинической лабораторной диагностики.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Полученные в диссертационном исследовании результаты могут быть использованы при определении программы аллерген-специфической иммунотерапии и выборе аллерговакцины для лечения, а также при мониторинге АСИТ в качестве раннего предиктора ее эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Душиной Людмилы Валентиновны «Иммунологические маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при сенсibilизации к пыльце сорных трав», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является завершенной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой с помощью современных клинических, иммуноферментных, цитофлуориметрических методов решена важная научно-практическая задача – показаны дополнительные возможности диагностики пыльцевой сенсibilизации и повышения эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

Актуальность поставленных и решенных в ходе диссертационной работы задач, достаточный объем и качество проведенных исследований, научная новизна и научно-практическая значимость полученных результатов, обоснованность сформулированных выводов позволяют заключить, что представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и может быть рекомендована к публичной защите по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв на диссертационную работу Душиной Людмилы Валентиновны был заслушан, обсужден и утвержден на совместном заседании отдела аллергологии и клинической иммунологии и отдела наследственных и приобретенных болезней почек ОСП "НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева" ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №2 от 27.04.2021 г.).

Заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ Педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, доктор медицинских наук


Пампура Александр Николаевич

Подпись д.м.н. А.Н. Пампуры заверяю

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России к.м.н., доцент




О.Ю. Демина

2021 г

Адрес организации:

НИКИ Педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Ул. Талдомская 2, Москва 125412
тел.: +7 495 6984538, +74954840292
e-mail: niki@pedklin.ru