

## Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Курбачевой Оксаны Михайловны на диссертационную работу Душиной Людмилы Валентиновны «Иммунологические маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при сенсibilизации к пыльце сорных трав», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

### *Актуальность темы диссертации*

В течение последних 50-ти лет наблюдается прогрессивное глобальное увеличение бремени аллергических заболеваний в промышленно развитых странах мира. От 10 до 15% населения земного шара страдает поллинозом с ежегодным приростом числа заболевших на 3-4%, что обусловлено не только загрязнением воздуха и изменением образа жизни, но и изменением климата, увеличением количества и свойств пыльцы. В странах Европы распространенность пыльцевой сенсibilизации достигает 30-40%, в Российской Федерации колеблется в диапазоне от 12,7 до 38%. Основными источниками аэроаллергенов на Юге России являются сорные травы, пыльца которых у 12-46% населения становится индуктором аллергического ринита и бронхиальной астмы

Наиболее рациональным методом лечения IgE-опосредованных аллергических болезней, способствующим развитию иммунной толерантности, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Сегодня АСИТ рассматривается как единственная лечебная стратегия, обладающая болезнью-модифицирующим действием при аллергическом рините и атопической бронхиальной астме. Однако предикторы клинической эффективности АСИТ до настоящего времени не определены.

В качестве потенциальных маркеров ранее были предложены кожные тесты с аллергенами, определение аллерген-специфических IgE, IgG<sub>4</sub>, некоторые цитокины, субпопуляции лимфоцитов, местные и системные маркеры воспаления, большинство из которых показали существенные ограничения с точки зрения диагностической и прогностической ценности,

воспроизводимости и доступности в рутинной практике. Большое значение при прогнозировании эффективности АСИТ имеет молекулярная компонент-разделенная аллергодиагностика, позволяющая решить вопрос о ко- и кросс-сенсibilизации, что особенно актуально для географических регионов с частым формированием полисенсibilизации. В масштабных исследованиях последних лет показано, что реактивность базофилов существенно снижается под влиянием АСИТ и может быть надежным маркером при мониторинге ее эффективности.

Таким образом, диссертационная работа Душиной Л.В., посвященная предикторам эффективности АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом и пылевой сенсibilизацией является актуальной и своевременной.

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

Полученные автором данные достоверны, их основой является клинический материал с достаточным для проведения статистического анализа количеством наблюдений – 60 больных с поллинозом, обусловленным сенсibilизацией к пыльце сорных трав.

Результаты работы документированы грамотно выполненными таблицами и рисунками. Методы исследования, используемые в диссертации, современны и достаточно информативны. В исследовании использован комплекс методов статистической обработки (описательная и аналитическая статистика с применением критериев однофакторного дисперсионного анализа, Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна,  $\chi^2$  Пирсона), а также корреляционный анализ и анализ шансов. Выводы логически вытекают из содержания работы и отражают суть проведенных исследований. Практические рекомендации конкретизированы и оптимальны для использования врачами аллергологами-иммунологами, врачами клинической лабораторной диагностики и сотрудниками научно-исследовательских учреждений, занимающихся проблемами молекулярной аллергодиагностики и проточной цитофлуориметрии.

Представленные сведения убедительно показывают, что научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные диссертантом, в полной мере достоверны и обоснованы.

### ***Научная новизна результатов исследования***

В работе впервые проведено определение распространенности специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии, полыни, тимофеевки, березы у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав в Ставропольском крае.

Установлена максимальная распространенность паттернов *nAmb a1+ nArt v1-* (38,3%) и *nAmb a1+ nArt v1+-* (43,4%), минимальная – *nAmb a1- nArt v1-* (13,3%), *nAmb a1- nArt v1+* (5%). Выявлена высокая вероятность ошибок при выборе АСИТ с преимущественным учетом 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 уровнем специфических антител к мажорным аллергенам амброзии и полыни. Впервые проведена оценка эффективности АСИТ аллергенами сорных трав на когорте пациентов с АР в Ставропольском крае, составившая 67,3% после первого курса аллерген-специфической иммунотерапии и 76,7% – после второго.

Впервые определена динамика специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии и полыни при мониторинге и наблюдении пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав и получавших АСИТ. Впервые установлено уменьшение спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов под влиянием АСИТ. Показано, что раннее снижение средних показателей теста активации базофилов взаимосвязано с положительными клиническими результатами АСИТ.

### ***Практическая значимость исследования***

В работе 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 тест активации базофилов 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.

Автором 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. Полученные автором результаты позволяют рекомендовать тест активации базофилов для прогнозирования ее эффективности.

### ***Оценка содержания диссертации***

Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Введение содержит сведения об актуальности, цели и задачах исследования, научной новизне, практической значимости, основных

положениях, выносимых на защиту, практического использования полученных результатов, публикациях и апробации работы, объеме и структуре диссертации, связи с научными программами.

Цель и задачи сформулированы четко и лаконично.

В обзоре литературы представлена современная информация о механизмах иммунной толерантности, формирующихся на фоне АСИТ и ее клинической эффективности. Детально представлен обзор современных представлений об аллергенном составе пыльцы трав и распространенности сенсибилизации к пыльцевым аллергокомпонентам в мире. Приведены результаты исследований, свидетельствующие об эффективности использования теста активации базофилов для диагностики пыльцевой сенсибилизации и мониторинга АСИТ. Обзор полный и свидетельствует о знании автором изучаемой проблемы. Список использованной литературы включает 296 источников, в том числе 32 публикации отечественных авторов, 264 – иностранных.

В главе «Материал и методы» представлены характеристика клинического материала, критерии постановки диагноза, аллергологические методы, ImmunoCap, определение реактивности базофилов методом проточной цитометрии, а также статистические методы. Объем клинического материала достаточен для обеспечения объективной оценки результатов исследования. Диагностические методы, применявшиеся в работе, являются современными. Для обработки результатов исследования выбраны адекватные методы статистического анализа.

В главе 3 подробно и последовательно изложены результаты собственных исследований.

В разделе 3.1. представлена клиническая и лабораторная характеристика пациентов с поллинозом перед началом АСИТ. Легкое течение аллергического ринита отмечено у 15% больных, сенсибилизированных к пыльце сорных трав, среднетяжелое – у 73,3%, тяжелое – у 11,7%. В 20% случаев по результатам кожных проб установлена

моносенсибилизация к пыльце амброзии, 20% – олигосенсибилизация к амброзии и полыни, 20% – полисенсибилизация к сорным травам – полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, 28,3% – к сорным травам и тимофеевке, 11,7% – к сорным травам и березе. При аллергологическом обследовании «in vitro» у сенсibilизированных к пыльце сорняков определялись высокие уровни общего IgE, очень высокие специфические IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a1, средние – к аллергокомпоненту полыни nArt v1.

В разделе 3.2. показано, что у 81,7% больных с аллергией к пыльце сорных трав в Ставропольском крае определяются специфические IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a1, у 26,7% – к мажорному аллергену полыни. В структуре паттернов сенсibilизации преобладают nAmb a1+ nArt v1- и nAmb a1+ nArt v1+, реже встречаются nAmb a1- nArt v1+ и nAmb a1- nArt v1-. Доказано, что при выборе аллерген-специфической терапии на основании кожных проб вероятность ошибок в группе с моносенсибилизацией к амброзии составляет 8,3%, олигосенсибилизацией к амброзии и полыни – 33,3%, полисенсибилизацией к пыльце деревьев, луговых и сорных трав – 58,3%. Вместе с тем определение специфических IgE в ограниченном объеме, доступном в рутинной практике врача аллерголога-иммунолога не всегда позволяет однозначно решить вопрос об истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности.

В разделе 3.3. подтверждена диагностическая значимость теста активации базофилов при аллергическом рините. Выявлено, что у пациентов, сенсibilизированных к сорным травам, наблюдается увеличение спонтанной активации базофилов и реактивности, стимулированной аллергеном, что коррелирует с уровнем специфических антител к мажорным аллергенам амброзии и полыни, что позволяет использовать тест активации базофилов в качестве альтернативного в случае несоответствия данных анамнеза, результатов кожных проб и показателей специфических IgE.

В разделе 3.4. проведена клиническая оценка эффективности АСИТ при поллинозе, обусловленном сенсibilизацией к пыльце сорных трав. Выявлено, 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 разделе 3.5. осуществлен анализ динамики специфических IgE к алергокомпонентам и реактивности базофилов в процессе АСИТ. Установлено, что показатели специфических IgE к мажорным алергенам 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 быть использованы в качестве ранних предикторов ее эффективности. При этом выявлено уменьшение реактивности базофилов в ответ на стимуляцию алергеном амброзии. Снижение активации базофилов (ВАТ), стимулированной алергеном, и индекса стимуляции ВАТ отмечалось преимущественно у пациентов с положительным эффектом от АСИТ.

Полученные автором выводы подчеркивают теоретическое и практическое значение исследования. Решение поставленных задач дает основание считать работу завершенной.

Таким образом, достаточное количество больных, современный уровень использованных диссертантом методов исследования, корректная статистическая обработка полученных данных обеспечили высокую достоверность полученных автором результатов. Результаты исследования формируют представление о распространенности молекулярных паттернов сенсibilизации у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав в Ставропольском регионе и могут являться теоретической предпосылкой для формирования методических подходов к проведению АСИТ. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения теста активации базофилов для диагностики поллиноза и мониторинга действия алерген-специфической иммунотерапии.

### *Полнота опубликования результатов научных исследований*

Основные положения диссертационной работы Душиной Л.В. отражены в 10 работах, 4 из них опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 из которых индексируются в базе данных Scopus. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных форумах.

### *Целесообразность развития научных исследований по теме диссертации в дальнейшем*

Дальнейшие исследования и систематизация данных о диагностической ценности теста активации базофилов в качестве предиктора эффективности АСИТ являются необходимыми для определения персонализированного подхода к назначению аллерген-специфической иммунотерапии и улучшения результатов АСИТ.

Принципиальных замечаний по материалам диссертации нет.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Почему под влиянием АСИТ изменяется реактивность базофилов и какое клиническое значение это имеет?
2. Может ли тест активации базофилов давать ложноотрицательные результаты?

### *Заключение*

Диссертационная работа Душиной Людмилы Валентиновны «Иммунологические маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при сенсibilизации к пыльце сорных трав», является законченным квалификационным научным исследованием, выполненным лично автором, содержащим новое решение актуальной задачи – определение молекулярного профиля сенсibilизации и предикторов эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с

