

## Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ю.С.Смолкина 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*

Статистические данные многих стран свидетельствуют о росте заболеваемости аллергическим ринитом, обусловленным пылью растений. Распространенность пыльцевой аллергии в некоторых странах достигает 71%, в России поллинозом страдает около 10% детей и, по некоторым оценкам, до 20–30% взрослого населения. Проблема поллинозов имеет ярко выраженный региональный характер, так как находится в прямой зависимости от распространенности растений, продуцирующих аллергенную пыльцу. В России высокая заболеваемость поллинозом регистрируется на Северном Кавказе, в Поволжье и на Урале.

Единственным патогенетическим методом лечения аллергии, меняющим характер заболевания и влияющим на прогноз, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Однако выбор аллергенов для лечения может быть затруднительным вследствие перекрытия сезонов пыления, частой полисенсibilизации, а также несоответствия данных анамнеза и результатов кожных проб. С развитием ДНК-технологий появилась возможность прогнозирования АСИТ за счет выявления сенсibilизации на молекулярном уровне, что позволяет дифференцировать истинную сенсibilизацию и сенсibilизацию вследствие перекрестной реактивности.

В исследованиях последних лет показано, что тест активации базофилов является объективным маркером IgE-опосредованной гиперчувствительности дыхательных путей к аэроаллергенам и может быть

использован при выборе и мониторинге аллерген-специфической иммунотерапии.

Учитывая, что аллерген-специфическая иммунотерапия – это трудоемкое и дорогостоящее лечение, использование предикторов ее эффективности представляется чрезвычайно актуальным.

***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 установленным диагнозом «Аллергический ринит, обусловленный пылевой сенсibilизацией», получавших аллерген-специфическую иммунотерапию.

Результаты работы документированы грамотно выполненными таблицами и рисунками. Методы исследования, используемые в работе, современны и достаточно информативны.

В работе использован комплекс современных методов статистической обработки с использованием пакета прикладных программ «Attestat 10.5.1.», «Statistica SPSS», «Калькулятор для расчета статистики». Анализ данных включает достаточный арсенал методов описательной и аналитической статистики с использованием критериев однофакторного дисперсионного анализа, Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна, критерия  $\chi^2$ , корреляционного анализа, анализа шансов.

Выводы логически вытекают из содержания работы и отражают суть проведенных исследований. Практические рекомендации конкретизированы и оптимальны для использования лечебными учреждениями здравоохранения. Представленные сведения убедительно свидетельствуют о том, что научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные диссертантом, в полной мере достоверны и обоснованы.

***Научная новизна результатов исследования***

Впервые проведено определение молекулярных паттернов сенсibilизации к аллергенам пыльцы амброзии и полыни у пациентов с поллинозом, обусловленным сенсibilизацией к пыльце сорных трав в Ставропольском крае.

У 43,3% пациентов выявлена высокая вероятность ошибок при выборе программы АСИТ на основании Prick-тестов, что подтверждалось данными компонент-разделенной молекулярной аллергодиагностики.

Впервые показано, что аллергия к пыльце сорных трав сопровождается увеличением спонтанной и индуцированной реактивности базофилов, а тест активации базофилов может быть использован для уточнения причинно-значимого сенсibilизирующего аллергена.

Впервые установлено, что аллерген-специфическая иммунотерапия способствует снижению активации базофилов в спонтанных и стимулированных условиях, что коррелирует с положительными результатами аллерген-специфической иммунотерапии.

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

Результаты диссертационного исследования имеют значение для формирования представлений о распространенности молекулярных паттернов сенсibilизации к мажорным аллергенам амброзии и полыни среди пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав в регионе Ставропольского края, что является теоретической базой для создания методических рекомендаций, направленных на улучшение диагностики истинной и перекрестной сенсibilизации у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав.

Представленные в работе данные свидетельствуют о недостаточной информативности кожных проб при определении программы АСИТ у пациентов с полисенсibilизацией и могут учитываться при выборе аллергологического обследования у этой категории больных.

Выявленные в ходе исследования предварительные данные открывают дополнительные возможности для использования теста активации базофилов

(ВАТ), как арбитражного при невозможности определения специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам методом ImmunoCap; несоответствия кожных проб и показателей специфических IgE, а также в качестве предиктора эффективности АСИТ.

### *Оценка содержания диссертации*

Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 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, практическом использовании 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 мажорных и минорных аллергенах пыльцы трав, механизмах формирования иммунной толерантности при аллерген-специфической иммунотерапии, значении компонент-разделенной молекулярной аллергодиагностики при выборе программы АСИТ. Проанализированы данные, свидетельствующие о целесообразности использования теста активации базофилов для диагностики аллергического ринита и оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Это свидетельствует о знании автором изучаемой проблемы. Список использованной литературы включает 296 источников, в том числе 32 источника отечественных авторов, 264 – иностранных.

В главе «Материал и методы» представлена характеристика клинического материала, аллергологических методов обследования пациентов, изложена техника проведения кожных проб и аллерген-

специфической иммунотерапии. Детально представлены методы компонент-разделенной алергодиагностики и тест активации базофилов.

Объем клинического материала (60 больных, сенсibilизированных к пыльце сорных трав) достаточен для обеспечения объективной оценки результатов исследования. Диагностические методы, применявшиеся в работе, являются современными. Для обработки результатов исследования выбраны соответствующие методы статистического анализа.

В главе III подробно и последовательно изложены результаты собственных исследований. В разделе 3.1. дана клинико-аллергологическая характеристика пациентов, страдающих поллинозом. Показано, что легкое течение аллергического ринита диагностируется у 15% больных, сенсibilизированных 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 определяется преимущественная сенсibilизация к мажорному аллергену амброзии – *nAmb a1*.

В разделе 3.2. показан молекулярный профиль сенсibilизации у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав, проживающих 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%). Установлено, что программа АСИТ, рекомендованная на основании Prick-тестов, была неточной и требовала коррекции у 43,3% пациентов с аллергией к сорным травам, у 10,0% пациентов назначенная аллерген-специфическая иммунотерапия не соответствовала профилю сенсibilизации, у 6,7% – не

охватывала весь спектр сенсibilизирующих аллергенов пыльцы, у 26,7 % – была избыточной.

В разделе 3.3. приведены собственные наблюдения, свидетельствующие о диагностической значимости теста активации базофилов у пациентов с поллинозом и позволяющие рекомендовать ВАТ в качестве арбитражного при невозможности определения специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам методом компонент-разделенной молекулярной аллергодиагностики; несоответствии кожных проб и показателей специфических IgE.

В разделе 3.4. представлены данные о клинической эффективности аллерген-специфической терапии у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав. Показано, что положительный эффект после первого курса АСИТ наблюдается у 67,3% пациентов, после второго курса – у 76,7%, что сопровождается положительной динамикой клинических симптомов, уменьшением количества баллов по визуально-аналоговой шкале RTSS, снижением потребности в лекарственной терапии.

В разделе 3.5. доказано, что аллерген-специфическая иммунотерапия оказывает влияние на показатели реактивности базофилов у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, а тест активации базофилов может использоваться в качестве предиктора эффективности АСИТ. Полученные автором выводы подчеркивают теоретическое и практическое значение исследования. Решение поставленных задач дает основание считать работу завершенной.

Таким образом, достаточное количество больных, высокий уровень использовавшихся методов обследования, тщательная современная статистическая обработка полученных данных обеспечили высокую достоверность полученных автором результатов. Результаты исследования формируют представление о диагностических возможностях теста активации базофилов при установлении этиологии аллергического ринита и мониторинге эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

### ***Полнота опубликования результатов научных исследований***

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, 4 из них опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены на: межрегиональной научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских реаниматологов (Ставрополь, 2019 г.), международном научном форуме «Наука и инновации – современные концепции» (г. Москва, 2020, 2021 гг.), межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (г. Москва, 2020 г.), заседаниях кафедр иммунологии с курсом ДПО, клинической фармакологии с курсом ДПО, клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии, клинической биохимии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (2021 г.).

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

Дальнейшие исследования позволят более точно оценить информативность ВАТ в качестве возможного предиктора эффективности АСИТ, что обеспечит персонализированный подход к аллерген-специфической иммунотерапии.

### ***Вопросы***

1. Почему у некоторых пациентов с положительными кожными пробами отсутствуют специфические иммуноглобулины IgE, определяемые методом ImmunoCap?

2. Существуют ли другие убедительные предикторы эффективности АСИТ кроме теста активации базофилов?

***Замечания.*** Принципиальных замечаний по работе нет.

### ***Заключение***

Диссертационная работа Душиной Людмилы Валентиновны «Иммунологические маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при сенсibilизации к пыльце сорных трав» является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным лично автором, содержащим новое решение актуальной задачи – определение иммунологических предикторов аллерген-специфической иммунотерапии имеет существенное значение для клинической иммунологии, аллергологии, клинической лабораторной диагностики и медицины в целом.

По актуальности, глубине, объему проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертация Душиной Людмилы Валентиновны «Иммунологические маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при сенсibilизации к пыльце сорных трав», 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.

Профессор кафедры клинической иммунологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА» России, профессор, доктор медицинских наук, Смолкин Ю.С.

Дата «    » апреля 2021 г Подпись \_\_\_\_\_

Подпись профессора Смолкина Юрия Соломоновича заверяю:  
Начальник отдела кадров ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА» России

«29» апреля 2021 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»



России, Адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, тел.: +7 (499) 725-44-40, e-mail: [info@fnkc-fmba.ru](mailto:info@fnkc-fmba.ru)