

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Трусовой Ольги Валерьевны «Оптимизация аллерген-специфической иммунотерапии и ее клиническая эффективность у детей с бронхиальной астмой», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.21. Педиатрия.

1. Актуальность научного исследования.

Актуальность темы диссертации О.В.Трусовой не вызывает сомнений. Бронхиальная астма в настоящее время рассматривается как наиболее частое, хроническое и неизлечимое заболевание, при котором во многих случаях врачам приходится сталкиваться с пределом современных возможностей в подборе фармакологической терапии, а также с развитием нежелательных эффектов фармакологических препаратов, частота которых нарастает с повышением дозирования режима терапии. Поиск и оптимизация патогенетически ориентированных методов терапии оправданны, особенно в детском возрасте, когда существует возможность в изменении естественного течения данного заболевания. Известно, что аллерген-специфическая иммунотерапия способна, в том числе, снизить объем фармакологической нагрузки. Однако до сих пор остаётся недостаточно разработанным вопрос о показаниях к назначению аллерген-специфической иммунотерапии у детей и проблеме оценки эффекта этого лечения при бронхиальной астме. Отсутствие ожидаемого эффекта при проведении аллерген-специфической иммунотерапии может быть связано с неправильным назначением лечения пациенту (неправильный отбор пациента для проведения данного вида терапии), а также, в ряде случаев – с тем, что пациенты досрочно прекращают многолетний курс терапии, не доводя его до конца, причем частота досрочного прекращения лечения в странах Европы достигает 70-80%. Противоречивы сведения о влиянии аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни пациентов с бронхиальной астмой. Целью диссертационной работы О.В. Трусовой явилась оценка клинической эффективности и разработка путей оптимизации аллерген-специфической иммунотерапии у детей с бронхиальной астмой. Таким образом, диссертационное исследование, проведенное Ольгой Валерьевной Трусовой, является важным и актуальным для пульмонологии и педиатрии.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Тщательный анализ литературы, посвященной изучаемой проблеме аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей, а также эпидемиологии и особенностям клинической картины заболевания при аллергии к клещам домашней пыли, позволил автору работы получить объективное представление о современном состоянии проблемы.

В диссертационном исследовании поставлены адекватные цели исследования и задачи, применены современные методы обследования.

Использованные методы статистической обработки материала, объём и дизайн проведенных исследований позволяют сделать заключение о достоверности полученных данных. При обсуждении полученных результатов исследований автором, до формирования выводов, выделены сильные и слабые стороны проведенных исследований.

Автором диссертации в процессе исследования естественного течения бронхиальной астмы в дошкольном возрасте установлено, что бронхиальная астма легкого течения, является, как правило, атопической (причинный бытовой аллерген удается выявить в 79% случаев), с лидирующей сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли и шерсти кошки. Пациенты с бытовой полисенсibilизацией составляют группу высокого риска прогрессирования бронхиальной астмы: наращивания объёма базисной терапии и соответственно пересмотром степени тяжести заболевания. В первые годы после установления диагноза стойкие спонтанные ремиссии заболевания не характерны.

Установлено, что применение комплекса методов обследования (кожные аллергологические пробы, специфический IgE), повтор обследования в динамике, проведение эндоназальной провокационной пробы с аллергеном клещей домашней пыли снижает вероятность диагностической ошибки, даёт возможность объективизировать роль сенсibilизации к клещам домашней пыли как показание к лечению методом аллерген-специфической иммунотерапии

Автором показана высокая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей 5-17 лет с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, начиная с 1 года терапии. Эффект сохраняется на протяжении минимум 3 лет терапии.

Теоретический вклад в пульмонологию и педиатрию состоит в сравнительной оценке применяемых на практике методов аллергологического обследования. Обосновано применение комплекса методов обследования при подозрении на чувствительность к клещам домашней пыли.

Доказана высокая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли при бронхиальной астме у детей и её положительное влияние на качество жизни пациентов, что удалось продемонстрировать в длительном пятилетнем наблюдении.

Разработана система оценки течения бронхиальной астмы и сопутствующего аллергического ринита («СОТ БА+АР») с целью объективизации клинического эффекта проводимого лечения. Система «СОТ БА+АР» валидизирована с определением порогового значения изменений, соответствующих появлению клинического эффекта терапии.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Практическое значение работы состоит в разработке рекомендаций по этапному ведению пациентов детского возраста с аллергической бронхиальной астмой.

Разработан алгоритм обследования для отбора детей на аллерген-специфическую иммунотерапию аллергенами клещей домашней пыли.

Оптимизирован план эффективного динамического наблюдения пациентов, получающих аллерген-специфическую иммунотерапию аллергенами клещей домашней пыли. Автором разработаны повизитные планы ведения пациента и итоговый эпикриз, которые рекомендуется применять при ведении пациентов, получающих длительную этапную терапию, что позволяет повысить их приверженность длительному лечению. Система «СОТ БА+АР», интегрированная в этапный эпикриз, позволяет практическому врачу оптимально быстро и эффективно оценить наступление клинического эффекта проводимой аллерген-специфической иммунотерапии.

Основные результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность на клинических педиатрических базах ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также используются в учебном процессе на кафедре терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, что способствует улучшению знаний врачей, проходящих повышение квалификации и профессиональную переподготовку, в том числе, первичную специализацию, клиническую ординатуру, в практических вопросах лечения бронхиальной астмы и аллергического ринита методом аллерген-специфической иммунотерапии.

Результаты работы использованы также при создании согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства)», 2021 г.

4. Оценка содержания диссертации

Структура диссертации представлена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, объекта и методов исследования, результатов собственных исследований с их обсуждением в 4 главах, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 19 рисунками. Библиографический список содержит в себе 193 источника литературы, в том числе, 53 отечественных и 140 работ зарубежных авторов.

В первой главе диссертации, обзоре литературы, рассмотрены современные аспекты проблемы естественного течения бронхиальной астмы у детей, эпидемиологические аспекты аллергии к клещам домашней пыли, сложности в проведении диагностики данного типа аллергии с применением современных методов обследования, проблематика оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в лечении бронхиальной астмы, сложности в обеспечении комплаентности пациентов, получающих длительное систематическое лечение. Обзор хорошо структурирован, в нем содержатся ссылки на самые современные и наиболее известные работы по изучаемой проблеме.

Во второй главе подробно описываются методы и дизайн исследований, проведенных О.В.Трусовой. Автор диссертации дана по

каждому из проведенных исследований информативная характеристика групп пациентов, с выделением критериев включения и невключения в исследование, тщательно и полностью описаны примененные методы обследования, приведены применяемые для сбора данных анкеты, вопросники.

В четырех главах собственных исследований подробно и полно представлены данные, полученные автором в ходе выполнения работы, приводится оценка и обсуждение полученных результатов.

Изучение в трехлетнем наблюдении особенностей естественного течения бронхиальной астмы у детей дало автору диссертации основание для вывода о том, что недавно установленная бронхиальная астма с круглогодичными проявлениями является атопической, при этом, дети с бытовой полисенсibilизацией составляют группу высокого риска прогрессирования заболевания.

Проведенные О.В.Трусовой исследования, результаты которых представлены в третьей и четвертой главе, показали, что в связи с неравной диагностической ценностью методов выявления аллергии на клещей домашней пыли, применение комплекса методов обследования (кожные аллергологические пробы, специфический IgE), а также повтор обследования в динамике, проведение эндоназальной провокационной пробы при расхождениях в результатах обследования – снижает вероятность диагностической ошибки, даёт возможность объективизировать роль сенсibilизации к клещам домашней пыли как показание к лечению методом аллерген-специфической иммунотерапии. Автор предлагает разработанный алгоритм проведения обследования, с конечной целью выработки показаний к аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой.

В пятой главе автор приводит данные об эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей. Показана возможность применения для оценки эффективности лечения авторского вопросника Система оценки течения бронхиальной астмы и аллергического ринита «СОТ БА+АР» у детей на основе балльной оценки симптомов и потребности в базисной и экстренной терапии. Система «СОТ БА+АР» позволяет документировать различия между группами пациентов, начиная с первой контрольной точки через 1 год проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Изменение за 2 года терапии общего индекса на 35% и более от исходного значения свидетельствует об эффективности аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли. Общая продолжительность исследования составила 5 лет. Автором было убедительно показано, что включение в комплексную терапию пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в возрасте 5-17 лет сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли высоко эффективно в отношении симптомов заболевания и потребности в фармакопрепаратах, начиная с 1 года терапии. Эффект сохраняется на протяжении минимум 3 лет терапии.

При этом, такие показатели как динамика объёма форсированного выдоха за первую секунду, динамика уровня IL-10 в назальном секрете недостаточно информативны и не могут быть рекомендованы для мониторинга эффективности аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Шестая глава собственных исследований посвящена проблеме комплаентности пациентов к многолетней терапии. Автором диссертации выявлены основные причины досрочного прекращения лечения у пациентов получающих аллерген-специфическую иммунотерапию с аллергенами клещей домашней пыли на разных сроках проведения терапии. Показано, что в реальной амбулаторной практике, в отличие от данных контролируемых исследований, лишь 52% пациентов завершает полный трёхлетний курс аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли. Для повышения приверженности пациентов длительной терапии автор предлагает ввести в схему наблюдения этапную оценку эффективности проводимой терапии.

Обсуждение полученных автором диссертации результатов представлено в конце каждой из глав и согласуется с выводами, представленными в заключительной части диссертации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 работ в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием, 2018, Москва, на XXII, XXIII, XXIV, XXV Научно-практических конференциях с международным участием «Междисциплинарные аспекты болезней органов дыхания и аллергических болезней», 2019, Санкт-Петербург, 2020-2022 онлайн, на VIII, IX, X Всероссийских Конгрессах Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, 2020 онлайн, 2021 Санкт-Петербург, 2022 Москва, на конгрессах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), 2017 Хельсинки, 2022 онлайн, на XXI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, посвященном 95-летию со дня основания Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2022 Москва.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат (на 35 страницах) полностью соответствует содержанию, основным положениям и выводам диссертации.

В процессе рецензирования работы возникли следующие вопросы:

1. Насколько всё же доказано влияние АСИТ на улучшение качества жизни пациентов?

2. Как в Вашем представлении соотносятся место АСИТ и фармакотерапии в терапии бронхиальной астмы у детей?

Существенных замечаний по диссертации и автореферату нет.

6. Заключение

Таким образом, диссертация Трусовой Ольги Валерьевны на тему «Оптимизация аллерген-специфической иммунотерапии и ее клиническая эффективность у детей с бронхиальной астмой», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора В.И. Трофимова и доктора медицинских наук, профессора Ю.Л. Мизерницкого, является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема разработки концепции проведения аллерген-специфической иммунотерапии в современном лечении бронхиальной астмы у детей, что имеет существенное значение для пульмонологии и педиатрии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор Трусова О.В. заслуживает присуждения ей искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.21. Педиатрия.

Заведующий кафедрой общей и клинической
микробиологии, иммунологии и аллергологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Самара, 443079, ул. Гагарина, д.18
Телефон (846) 374-10-04 доб. 4574
e-mail: microbiology@samsmu.ru

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Жестков

Александр Викторович Жестков

