

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ревякиной Веры Афанасьевны на диссертационную работу Трусовой Ольги Валерьевны «Оптимизация аллергенспецифической иммунотерапии и ее клиническая эффективность у детей с бронхиальной астмой», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в Диссертационный Совет 21.2.050.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям: 3.1.29 Пульмонология, 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы.

Актуальность проблемы связана с высокой распространенностью бронхиальной астмы у детей, снижением качества жизни пациентов и высокой стоимостью лечения. Общепринятая фармакотерапия, являясь симптоматической, не позволяет не только снизить, но и остановить рост заболеваемости бронхиальной астмы. Единственным методом лечения, воздействующим на все стадии аллергического воспаления и оказывающим и после прекращения лечения длительное профилактическое действие, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Воздействия на причину развития заболевания с помощью постепенного введения возрастающих доз различных аллергенов достигается возможность формирования толерантности организма к этиологически значимым аллергенам. Для успешного применения АСИТ и получения высокой эффективности от проводимого лечения необходим тщательный отбор пациентов с подтвержденной аллергической сенсibilизацией.

До сегодняшнего дня недостаточно изучена частота и особенности сенсibilизации к бытовым аллергенам, особенно клещам домашней пыли, отсутствуют региональные исследования в этом направлении. Отсутствие

единства мнений по способу отбора пациентов на проведение АСИТ и валидированной оценке его эффективности путём анализа динамики как клинических, так и лабораторных показателей является современным и перспективным направлением в педиатрии и пульмонологии.

Все вышеизложенное определило актуальность темы диссертационного исследования О.В.Трусовой, целью которого явилась оценка клинической эффективности и разработка путей оптимизации аллерген-специфической иммунотерапии у детей с бронхиальной астмой.

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

Автором диссертационной работы тщательно спланированы этапы дизайна научного исследования, выполнение каждого из них базируется на достаточном объеме фактического материала, который отличается новизной и имеет практическое значение. Диссертационная работа выполнена в соответствии с этическими требованиями с применением современных методов исследования. Проведена качественная статистическая обработка полученных результатов. Цель диссертационной работы четко сформулирована, задачи строго соответствуют поставленной цели. Выводы лаконичны, информативны и отражают результаты каждой задачи. Диссертация базируется на анализе значительного объема литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы четко на основании результатов проведенного исследования, что указывает на их высокую степень достоверности и обоснованности.

Автор лично участвовал в клиническом обследовании и лечении детей с бронхиальной астмой, разработке информированного согласия для родителей пациентов и индивидуальных регистрационных карт, проведении статистической обработки и анализе полученных результатов. Им подготовлены материалы для научных публикаций и выступлений на научно-практических конференциях. Проведенное комплексное обследование 78

пациентов позволило проанализировать значимость выбранных клинических, функциональных и лабораторных маркеров для оценки эффективности проводимого лечения. Результаты научных исследований систематизированы и внедрены в практическую работу педиатров и дерматологов, а также в педагогический процесс при обучении студентов медицинских ВУЗов.

Научная новизна исследования и научных результатов

Научная новизна и практическая значимость работы неоспоримы. Автором изучены особенности бытовой сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой. Выявлено достоверное повышение данных показателей у детей в регионе, где проводилось научное исследование. Научная значимость работы базируется на выявлении факторов риска прогрессирования бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с ранним дебютом заболевания. Среди них отмечены полисенсibilизация к бытовым аллергенам, а также отсутствие плановой базисной терапии заболевания. Обоснована важность применения комплекса диагностических методов для подтверждения аллергии к клещам домашней пыли. Получены сведения о высокой эффективности аллергенспецифической иммунотерапии клещевыми аллергенами у детей с бронхиальной астмой при оптимальных критериях отбора пациентов на лечение, разработана и валидирована система балльной оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии клещевыми аллергенами у детей с бронхиальной астмой, позволяющая объективизировать результаты терапии. В качестве биомаркеров оценки эффективности АСИТ предложено определение IL-10 в назальном секрете. Доказано позитивное влияние АСИТ на качество жизни пациентов.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования

Заключается в расширении представлений об информативности различных диагностических методов, подтверждающих аллергию на клещи домашней пыли у детей.

Полученные данные о частоте и факторах риска прогрессирования ранней бронхиальной астмы у детей, что позволяют оптимизировать систему ведения пациента дошкольного возраста. Разработка плана своевременного аллергологического обследования и терапевтических мероприятий с учётом значимости сенсибилизации к бытовым аллергенам в этой возрастной подгруппе позволяет повысить эффективность лечения и предупредить развитие осложнений.

Автором предложен алгоритм обследования пациентов детского возраста для определения показаний к лечению, что может способствовать правильному отбору пациентов для лечения методом АСИТ, и соответственно, повысить эффективность такого лечения.

Предложенный автором анализ клинических параметров течения бронхиальной астмы у детей в ходе лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии позволяет объективно оценить клинический эффект лечения. При этом, диссертантом сформулированы рекомендации по ведению пациента с заполнением форм ежегодных эпикризов, в которые интегрирована Система оценки течения бронхиальной астмы и аллергического ринита, что позволит практическим врачам документировать клинический эффект лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии, а также более успешно поддерживать приверженность пациентов длительному лечению.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе

В основу работы положен ряд проведенных исследований у пациентов детского возраста с использованием общеклинических, инструментальных, иммунологических методов диагностики и методов аллергологического обследования.

В работе использованы современные лабораторные (специфический IgE крови, содержание интерлейкина-10 в назальном секрете), инструментальные (спирометрия, проба с бронхоспазмолитиком) и аллергологические (кожные аллергологические пробы с аллергенами, эндоназальная провокационная

проба с аллергеном) методы исследования. Разработана балльная система оценки течения бронхиальной астмы у детей, учитывающая все возможные виды клинических проявлений болезни и потребность в базисной и скоропомощной фармакотерапии, оценка по системе проводится за год наблюдения. Данная система в диссертационной работе была валидирована и применена как клинический параметр оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

Общее количество обследованных детей (420), дизайн проведенных исследований и длительность пролонгированного наблюдения отвечают задачам исследования и адекватны для получения статистически достоверных результатов. Полученные данные обработаны с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA) с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики. Вышеизложенное свидетельствует о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Реализация и апробация результатов исследования.

Основные положения диссертационной работы изложены в 27 печатных работах в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований.

Результаты работы были доложены на российских национальных конгрессах, российских конференциях с международным участием, а также в рамках конгрессов Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. Результаты исследования внедрены в практическую работу, используются в процессе обучения клинических ординаторов, слушателей циклов постдипломного образования на кафедре терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ имени И.П.Павлова (8-812-338-67-46; www.1spbgmu.ru; trofvi@mail.ru).

Структура и содержание диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания характеристики пациентов и методов исследования, 4

глав собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Диссертация изложена на 198 страницах печатного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 19 рисунками. Список литературы включает 193 источника (в том числе, 140 зарубежных).

Во введении О.В.Трусова приводит информацию о важности изучаемой проблемы, освещает состояние изучаемых вопросов в современной литературе, подводя читателя к актуальности проведенного исследования.

Глава 1, обзор литературы, выполненный Ольгой Валерьевной, отличается полнотой и структурированностью. Автор приводит ключевые данные современных исследований, четко выделяя ограничения в современном знании в области естественного течения бронхиальной астмы у детей, выработки показаний к аллерген-специфической иммунотерапии, в оценке эффективности проводимого лечения и в поддержании комплаентности пациентов.

Особое внимание уделено оценке эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Ни один из предложенных в последние 15 лет потенциальных лабораторных маркеров эффективности до сих пор не признан объективно подходящим для повседневной клинической практики. Некоторые потенциальные маркеры пригодны для использования лишь в научных исследованиях. Шкалы симптомов и потребности в фармакопрепаратах как простой и информативный инструмент оценки, разработаны только для больных аллергическим ринитом. При бронхиальной астме клиническая оценка эффективности лечения остается одной из важных и неосуществлённых задач.

В главе 2 автор дает информацию о дизайне выполненного исследования, количестве обследованных больных, продолжительности их наблюдения, методах обследования.

Глава 3 посвящена полученным данным о распространённости сенсibilизации к клещам домашней пыли и характеристике пациентов с аллергией к клещам домашней пыли.

В главе 4 автор приводит собственные данные о подтверждении этиологического диагноза у детей с аллергией к клещам домашней пыли, как необходимого этапа при планировании курса аллерген-специфической иммунотерапии у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Представлен разработанный автором алгоритм отбора детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом для лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли с применением доступных методов аллергологического обследования.

В главе 5 рассмотрена оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей, влияние аллерген-специфической иммунотерапии на клинические характеристики пациентов, параметры функции внешнего дыхания, лабораторные маркеры и показатели качества жизни в течение четырёх лет наблюдения.

Глава 6 посвящена проблеме сохранения пациентов в рамках курса лечения на протяжении 3-4 необходимых для этого лет, предложены методы повышения комплаентности пациентов.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором, возражений не вызывают, они логично вытекают из цели и содержания работы.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы и непосредственное проведение исследований несомненны.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

- 1) Оптимальный возраст детей для начала АСИТ?
- 2) Какие биомаркеры можно предложить для прогноза эффективности АСИТ?

3) Какие схемы для АСИТ можно предложить при поливалентной сенсibilизации?

Заключение. Вышеизложенное позволяет заключить, что 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 завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема разработки современной концепции проведения аллерген-специфической иммунотерапии у детей с бронхиальной астмой, её оптимизации, направленной на повышение эффективности лечения и качества жизни больных, 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 отделением аллергологии и диетотерапии
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Доктор медицинских наук, профессор Вера Афанасьевна Ревякина

Подпись руки
ЗАВЕРЯЮ: ученый
секретарь

Ревякина
Трусова
22 февраля 2014



г. Москва, 109240, Устьинский проезд, д. 2/14

Телефон (495)698-5360

e-mail: mailbox@ion.ru