

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
доктора медицинских наук, профессора Юпатова Г.И.
на диссертацию Сидоренко Елены Викторовны
«Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Соответствие содержания диссертации отрасли науки и специальности

На основе анализа диссертационной работы, автореферата, оценки опубликованных результатов считаю, что работа Сидоренко Елены Викторовны полностью соответствует отрасли – медицинские науки, заявленной специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (п. 12 области исследования паспорта специальности «Аллергия и аллергические болезни»: распространенность, этиология, патогенез, клиническая характеристика, методы клинической, лабораторной, инструментальной диагностики, лечения, профилактики, реабилитации; паспорт утвержден приказом № 161 Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 4 июля 2018 г.) и профилю Совета по защите диссертаций Д 03.16.01 при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Актуальность темы диссертации

Тема диссертации Сидоренко Е.В. отражает актуальную проблему лечения бронхиальной астмы с помощью аллергенспецифической иммунотерапии, единственного метода лечения аллергических заболеваний, основанного на формировании клинической толерантности к причинно-значимому аллергену. Аллергенспецифическая иммунотерапия проводится преимущественно при аллергической бронхиальной астме с контролируемым течением, в то время как у многих пациентов имеется смешанная БА с частичным уровнем контроля. Весьма актуальным является изучение эффективности аллергенспецифической иммунотерапии бытовой бронхиальной астмы смесью аллергенов в условиях реальной клинической практики, т.к. количество таких исследований ограничено, существует большой потенциал для изучения данной проблемы.

Таким образом, тема диссертационного исследования является актуальной и решает отраслевую задачу в клинической иммунологии и аллергологии.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Следует отметить высокую степень научной новизны результатов диссертационного исследования автора. На основании анализа полученных соискателем данных можно установить, что впервые:

– в условиях реальной практики продемонстрирована высокая клиническая эффективность высокодозовой внутрикожной АСИТ и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ смесью бытовых аллергенов при контролируемом и частично-контролируемом течении аллергической и смешанной БА, превышающая фармакотерапию;

– выявлено достижение индукции иммунологической толерантности к аллергенам как при низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ, так и при высокодозовой внутрикожной АСИТ, которая опосредована модуляцией уровней антител класса иммуноглобулинов (Ig) E и иммунорегуляторных цитокинов – интерлейкинов (IL) IL-8, IL-5, трансформирующего фактора роста бета (TGF- β);

– изучены долгосрочные эффекты высокодозовой внутрикожной АСИТ, низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ в реальной практике, выявлена зависимость продолжительности постиммунотерапевтической ремиссии от количества курсов АСИТ и установлены факторы, влияющие на ее продолжительность.

Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, логичны, полностью отражают поставленную цель и задачи работы.

Таким образом, все вышеперечисленное позволяет заключить, что результаты диссертационной Сидоренко Е.В. получены и описаны впервые, обладают достаточной новизной.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для выполнения поставленных задач соискателем Сидоренко Е.В. использован достаточный объем клинического материала, который представлен результатами обследования 474 лиц, которые были распределены на 3 группы: внутрикожная аллергенспецифическая иммунотерапия, n=364; сублингвально-пероральная аллергенспецифическая иммунотерапия, n=51; фармакотерапия, n=59. В каждой группе пациенты разделены на две однородные по полу и возрасту подгруппы в зависимости от фенотипа бронхиальной астмы (аллергическая и смешанная). Проведено значительное

количество клинических исследований: сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности и безопасности низкодозовой сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии (n=51) и высокодозовой внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии (n=36), через 12 месяцев, и оценка длительности постиммунотерапевтической ремиссии низкодозовой сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии у 51 пациента (период наблюдения 5 лет), высокодозовой внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии – у 364 пациентов (период наблюдения 7 лет).

Объем проведенных исследований, качество и современность используемых методов, свидетельствуют о достоверности результатов проведенных исследований.

Для анализа полученных данных применялись современные методы статистического анализа. Методические подходы, использованные соискателем ученой степени, соответствуют уровню исследований по данной проблеме, как в Республике Беларусь, так и за рубежом.

Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные автором, достоверны, обоснованы и вытекают из существа проделанной им работы. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения.

Научная, практическая, экономическая, социальная значимость результатов диссертации

Научная значимость работы заключается в проведении сравнительного анализа эффективности высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии и фармакотерапии при аллергической и смешанной бронхиальной астме с контролируемым и частично контролируемым течением; оценке их долгосрочной эффективности и безопасности; определении оптимальной продолжительности проведения предложенных методов АСИТ; оценке вклада факторов, оказывающих положительное и негативное влияние на эффективность АСИТ, приверженности терапии.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Практическая значимость работы состоит во внедрении персонализированного подхода к выбору метода аллергенспецифической иммунотерапии с учетом результатов комплексной оценки клинико-иммунологической и фармакоэкономической эффективности, в разработке и внедрении компьютерной программы AsthmaHelp (рег.№1539-КП в

Национальном центре интеллектуальной собственности). Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», «Витебская городская центральная поликлиника», «Гродненская университетская клиника», «Гомельская областная клиническая больница», «4-я городская детская клиническая больница» г. Минск.

Социальная и экономическая значимость. Применение полученных автором результатов в аллергологической практике будет способствовать повышению уровня социальной адаптации и качества жизни людей с бронхиальной астмой, предупреждению прогрессирования бронхиальной астмы.

Результаты, полученные в ходе выполнения настоящего диссертационного исследования, могут быть использованы в процессе обучения студентов в медицинских ВУЗах, а также для повышения эффективности терапии бронхиальной астмы.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 9 статей (6,42 авторских листа (из них 1 статья подготовлена единолично)) в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Республики Беларусь, 10 тезисов – в сборниках материалов съездов, конгрессов и конференций (1,5 авторских листа), в том числе 3 – в иностранных (объемом 0,47 авторских листа). Общий объем публикаций составляет 7,92 авторских листа. Все положения, выносимые на защиту, и основные выводы диссертации опубликованы в открытой печати.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Представленная диссертация и автореферат оформлены согласно требованиям ВАК Республики Беларусь и «Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации» № 5 от 22.08.2022 г.

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы описания материалов и методов исследований, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, рекомендаций по практическому применению, библиографического списка, включающего 140 использованных источников (24 – русскоязычных источников, 116 – зарубежных источников) и публикации автора (19 работ), 2 приложений. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 9 рисунков и 41 таблицу.

Во введении соискателем описаны актуальные проблемы терапии бронхиальной астмы. В первой главе на основании анализа научных данных

представлены классификация бронхиальной астмы, ее фенотипы и эндотипы, диагностика, вопросы иммунотерапии бронхиальной астмы. Вторая глава содержит клиническую характеристику обследованных пациентов, материалы и методы исследования и статистического анализа данных. В третьей, четвертой, пятой главах представлены результаты выполненных автором исследований. В конце каждой главы соискателем сформулированы выводы. В заключении описаны основные научные результаты диссертации, даны рекомендации по практическому использованию. Раздел «Приложение» содержит копию регистрационного свидетельства № 1539-КП от 12.08.2022 Компьютерной программы «AsthmaHelp», 10 копий актов внедрения в лечебный и учебный процессы.

Порядок изложения материала, главы диссертации, их последовательность логичны и соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат выполнен в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь, содержит данные, отражающие сущность и доказательства основных положений, выносимых на публичную защиту.

Замечания

В работе Сидоренко Е.В. встречаются отдельные орфографические, грамматические и стилистические погрешности, отдельные опечатки, что, однако, не умаляет значимость выполненного диссертационного исследования.

Вопросы для дискуссии:

1. Как Вы можете объяснить разнонаправленное изменение уровней трансформирующего фактора роста бета у пациентов?
2. У некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня антител IgE, при этом у них наступало клиническое улучшение. Как Вы можете прокомментировать этот факт?

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Сидоренко Е.В. является самостоятельно выполненным, законченным научным трудом, решающим важную отраслевую задачу терапии бронхиальной астмы, и имеет все признаки успешно выполненной квалификационной научной работы. Умение владеть литературными данными, знание современных лабораторных и клинических методов, четкий анализ полученных данных с формулированием соответствующих выводов и положений, новизна и научно-практическая направленность работы подтверждают достаточно высокую квалификацию соискателя Сидоренко Е.В.

Считаю, что профессиональная квалификация Сидоренко Е.В. соответствует учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Заключение

Диссертация Сидоренко Елены Викторовны «Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, выполненная под научным руководством д.м.н., профессора Выхристенко Л.Р., представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая вносит значительный вклад в развитие иммунологии и аллергологии, в частности, в персонализации терапии бронхиальной астмы, и соответствует пунктам 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17.11.2004 г. (с дополнениями и изменениями согласно Указу Президента Республики Беларусь от 2 июня 2022 г. №190).

По совокупности изложенных фактов автору работы Сидоренко Елене Викторовне может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология за:

1. Комплексную оценку ранней эффективности внутрикожного и сублингвально-перорального методов АСИТ, используемых при фенотипах аллергической и смешанной БА с исходно контролируемым или частично контролируемым течением, которая продемонстрировала снижение частоты и длительности обострений на 100% ($p < 0,001$), снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия на 100% ($p < 0,001$) и ингаляционных глюкокортикостероидов на 50% ($p < 0,001$), повышение степени контроля астмы до полного ($p < 0,001$) и улучшение качества жизни ($p < 0,001$).

2. Выявление формирования как высокодозовой, так и низкодозовой иммунологической толерантности к аллергенам, опосредованной разнонаправленным изменением уровней IL-5 и TGF- β ($p < 0,05$, $p < 0,001$), снижением в 1,5-2 раза уровней IgE-антител и IL-8 у большинства пациентов по сравнению с фармакотерапией ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Выявление негативного влияния исходно высокого уровня IL-5 на эффект лечения сублингвально-пероральной АСИТ ($r = -0,43$), а в случае внутрикожной АСИТ – на длительность постиммунотерапевтической ремиссии ($r = -0,4$).

3. Доказательство влияния 3-х-летних курсов внутрикожной или сублингвально-пероральной АСИТ на формирование долгосрочной толерантности к причинно-значимым аллергенам в течение 3-5 лет после завершения АСИТ ($p < 0,001$).

4. Идентификацию факторов, оказывающих негативное влияние на продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии БА после завершения АСИТ, а именно: фенотипа смешанной БА ($r = -0,741$), наличия у пациентов коморбидности (ожирение ($r = -0,638$), хроническая обструктивная болезнь лёгких ($r = -0,798$)), и позитивное влияние: высокая приверженность к лечению ($r = 0,505$), проведение АСИТ не менее 3-х лет ($r = 0,943$).

5. Доказательство безопасности высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ.

6. Определение предпочтительного фенотип-ориентированного метода лечения с точки зрения соотношения затрат и эффективности, которым является сублингвально-пероральный метод АСИТ (требует меньших затрат денежных средств для достижения одного бессимптомного дня, удобен для пациентов, не требует частого посещения аллерголога, безопасен, демонстрирует высокую приверженность терапии);

7. Разработку и внедрение в рамках реализации программы цифровизации здравоохранения компьютерную программу «AsthmaHelp», зарегистрированную в Национальном центре интеллектуальной собственности (рег. №1539-КП).

Согласен с размещением отзыва на диссертационную работу Сидоренко Е.В. «Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме» на сайте учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

«10» мая 2024 г.

Г.И. Юпатов

Личную подпись
Юпатов

7 ЗАВЕРЯЮ
СПЕЦИАЛИСТ



Ю. Воронцова