

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Сидоренко Елены Викторовны

на тему «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

На основании изучения текста диссертации, автореферата и печатных работ по теме диссертационного исследования Сидоренко Е.В. можно сделать следующее заключение:

Соответствие содержания диссертации отрасли науки и специальности

Диссертационное исследование Сидоренко Е.В. «Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме» по своему содержанию соответствует 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», утвержденного приказом № 161 Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 4 июля 2018 г.), отрасли медицинские науки и профилю Совета по защите диссертаций Д 03.16.01 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Актуальность темы диссертации

В настоящее время отмечается широкое распространение и неуклонный рост числа случаев бронхиальной астмы. Иммунотерапия бронхиальной астмы остается существенной неудовлетворенной потребностью, для которой сублингвальный способ лечения может быть предпочтительнее из-за безопасности и доказанного эффекта, приводящего к снижению нагрузки стероидами и предотвращению обострений. Исследования и клинические испытания, проведенные за последние несколько десятилетий, позволили выяснить механизмы, лежащие в основе толерантности, вызванной иммунотерапией, изучаются новые стратегии для достижения более безопасных, эффективных, удобных схем лечения и более стойкой долгосрочной переносимости.

Использование в лечении бронхиальной астмы аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), приводящей к формированию клинической толерантности к причинно-значимому аллергену, имеет научно-практический интерес и весьма актуально, особенно у пациентов со смешанной бронхиальной астмой либо частичным уровнем контроля. В диссертационной работе соискателем проведено научное исследование в условиях реальной клинической практики по изучению краткосрочной и долгосрочной эффективности АСИТ бытовой бронхиальной астмы смесью аллергенов, что позволяет персонифицировать лечение и расширяет круг пациентов, нуждающихся в лечении. Все вышеуказанные моменты составили суть выполненной диссертации, что подчеркивает ее чрезвычайную актуальность.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Выносимые на защиту положения и выводы диссертации Сидоренко Е.В. обладают научной новизной, поскольку автором впервые:

- продемонстрирована в условиях реальной практики высокая клиническая эффективность и безопасность как высокодозовой внутрикожной, так и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ смесью бытовых аллергенов при контролируемом и частично-контролируемом течении аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) бронхиальной астмы, которая превышает фармакотерапию;
- изучены долгосрочные эффекты высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ. Определены факторы, влияющие на продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии, обнаружена ее зависимость от количества курсов АСИТ;
- установлено, что индукция иммунологической толерантности к аллергенам достигается при низкодозовой сублингвально-пероральной и при высокодозовой внутрикожной АСИТ, опосредуется модуляцией уровней антител класса иммуноглобулинов Е и иммунорегуляторных цитокинов – интерлейкинов -8, -5, трансформирующего фактора роста бета.

Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, логичны, полностью соответствуют цели, задачам работы и полученным в процессе проведения исследования результатам. Все вышеизложенное позволяет заключить, что в научных положениях, выносимых на защиту, отражена вся степень новизны проведенных диссертантом исследований.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированный в диссертационной работе выводы и рекомендации основаны на результатах обследования и лечения 474 пациентов, которые были распределены на 3 группы. В состав первой группы внутрикожной АСИТ вошли 364 пациента; вторую группу сублингвально-пероральной АСИТ составил 51 пациент; группа фармакотерапии состояла из 59 пациентов. Каждая из групп была разделена на две однородные по полу и возрасту подгруппы в зависимости от фенотипа бронхиальной астмы (аллергическая и смешанная).

Диссертантом получены объективные и достоверные результаты, т.к. проведено значительное количество клинических исследований:

1. Сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности и безопасности высокодозовой внутрикожной АСИТ у 36 пациентов и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ у 51 пациента на протяжении 12 месяцев;

2. Оценка длительности постиммунотерапевтической ремиссии высокодозовой внутрикожной АСИТ у 364 пациентов (период наблюдения 7 лет) и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ у 51 пациента (период наблюдения 5 лет).

Объем проведенных исследований, качество и современность используемых методов, в том числе методов статистического анализа, свидетельствуют о достоверности результатов проведенных исследований. Представленные выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, сделаны на достаточном количестве материала. Анализ полученных результатов осуществлен с применением лицензированного программного обеспечения Statistica версии 10 (StatSoft, США). Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, соответствуют цели и задачам, соотносятся с основными научными положениями, выносимыми на защиту.

Научная, практическая, экономическая, социальная значимость результатов диссертации

Диссертационное исследование имеет высокую научную, практическую, социальную, экономическую значимость.

Научная значимость работы заключается в проведении сравнительного анализа эффективности и безопасности высокодозового внутрикожного и низкодозового сублингвально-перорального методов АСИТ и фармакотерапии при различных фенотипах бронхиальной астмы с различным

уровнем контроля; в оценке их долгосрочной эффективности; в определении оптимальной продолжительности проведения описанных методов АСИТ; в оценке приверженности терапии и вклада факторов, которые могут оказать положительное либо негативное влияние на эффективность АСИТ.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении компьютерной программы AsthmaHelp (рег.№1539-КП в Национальном центре интеллектуальной собственности), что позволяет комплексно оценить клинико-иммунологическую и фармакоэкономическую эффективность терапии и персонализировать подход к выбору метода АСИТ. 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 исследования состоит в повышении уровня социальной адаптации и качества жизни людей с бронхиальной астмой, предупреждению прогрессирования бронхиальной астмы, существенному снижению затрат на лечение таких пациентов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертационного исследования опубликованы 19 научных работ, в том числе 9 статей (1 статья подготовлена единолично) – 6,42 авторских листа, 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.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь согласно п. 19, 20 Положения о присуждении учёных степеней и учёных званий в Республики Беларусь, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь от 01.12.2011 № 561, предъявляемыми к кандидатским диссертациям.

Работа изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы описания материалов и методов исследований, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, рекомендаций по практическому применению, библиографического списка,

включающего 140 публикаций (24 русскоязычных, 116 – иностранных), списка публикаций соискателя (19 авторских работ), 2-х приложений. Работа иллюстрирована 9 рисунками, содержит 41 таблицу.

В диссертационной работе Сидоренко Е.В. присутствуют ссылки на используемые материалы с указанием авторов и источников, страниц, на которых расположены используемые сведения, приведены ссылки на собственные публикации, в которых содержатся материалы, используемые в диссертации.

Оппонент с удовлетворением отмечает хороший стиль изложения материала, иллюстративность приводимых данных (информативные схемы и рисунки, иллюстрирующие результаты выполненной научной работы, четкие таблицы), что наглядно подтверждает характер выполненной диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и отражает основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Замечания по диссертации. В процессе анализа диссертационного исследования Сидоренко Е.В. возник ряд вопросов/комментариев:

1. Большинство цитокинов являются молекулами локального (паракринного) действия и имеют короткий период полувыведения из кровотока. Каким образом можно оценить удельный вес АСИТ в системном снижении или повышении того или иного цитокина через год после терапии, учитывая краткосрочный процесс секреции цитокинов и многочисленные экзогенные и эндогенные факторы, влияющие на их продукцию?
2. Заключение №2 - Выявлено негативное влияние исходно высокого уровня IL-5 на эффект сублингвально-пероральной АСИТ ($r=-0,43$, $p<0,05$), а в случае внутрикожной АСИТ – на длительность постиммунотерапевтической ремиссии ($r=-0,4$, $p<0,05$). Чем это можно объяснить? IL-5 и TGF β регулируют также системную и локальную продукцию IgA.

Данные замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств выполненного исследования.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Настоящая работа является самостоятельно выполненным, законченным научным исследованием, содержит принципиально новые, научно обоснованные результаты, использование которых обеспечит решение важной

для Республики Беларусь научно-практической задачи в области терапии бронхиальной астмы.

Рецензируемое диссертационное исследование представляет законченный квалификационный труд в области клинической иммунологии и аллергологии. Глубокие знания предмета исследования, а также способность автора их анализировать отражает обзор литературы. Характеристика применяемых методов отличается разумной лаконичностью, а анализ и формулировка результатов свидетельствуют о научной компетентности автора. Представление материалов исследования отличает структурированность и глубокое осмысление выполняемого исследования. Каждую главу диссертационного исследования завершают четкие, логичные и грамотно сформулированные выводы, которые отражают суть работы. Полученные результаты имеют существенную научную, практическую, экономическую и социальную значимость и могут быть эффективно использованы как в учреждениях здравоохранения республики, так и в профильных учреждениях образования.

Научная новизна представленных результатов исследования, выводы и рекомендации по практическому использованию, число и качество публикаций, многочисленные выступления на конгрессах, съездах, конференциях, широкое внедрение результатов в практическое здравоохранение и в учебный процесс указывают на соответствие Сидоренко Е.В. ученой 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», выполненная под научным руководством д.м.н., профессора Выхристенко Л.Р., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержит новые, научно обоснованные результаты, которые посвящены решению важной научной задачи аллергологии – персонифицированной терапии бронхиальной астмы. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, работа соответствует требованиям пунктов 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), а ее автор Сидоренко Елена Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология за:

– 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 ($p < 0,001$);

– 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 ($r = -0,4$);

– установление 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 ($p < 0,001$);

– доказательство безопасности высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ;

– выявление 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 ($r = 0,943$);

– 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);

– разработку и внедрение компьютерной программы «AsthmaHelp», зарегистрированной в Национальном центре интеллектуальной собственности (рег.№1539-КП) в рамках реализации программы цифровизации здравоохранения.

Выражаю согласие на размещение 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 иммунологии
учреждения образования «Международный
государственный экологический институт
имени А.Д. Сахарова» Белорусского
государственного университета,
доктор медицинских наук, профессор

М.М. Зафранская

« 8 » мая 2024 г.

