

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Вахловой Ирины Вениаминовны на диссертацию Ширяевой Дарьи Михайловны на тему «Оценка клинического и прогностического значения количественных характеристик пыльцы аллергенных растений у детей с ранним весенним поллинозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

### **Актуальность проблемы**

Распространенность аллергических болезней, ежегодные темпы аллергической заболеваемости во всем мире приобретают в последние 10-летия все более масштабный характер. По оценке разных авторитетных в области изучения аллергопатологии исследователей до 15-20% населения планеты имеют проявления аллергии. Очевидно, что манифестация клинических проявлений аллергических заболеваний в детском возрасте чревата более ранним развитием осложнений, негативным влиянием на рост, физическую активность, социальную адаптацию детей и подростков, и, в целом, более неблагоприятным течением аллергопатологического процесса. Наибольшую тревогу вызывают аллергические болезни респираторного тракта. Аллергический ринит как одна из форм респираторной аллергии сопряжена со значительным снижением качества жизни пациентов, и на сегодняшний день доказана его ведущая роль в развитии бронхиальной астмы. Неконтролируемый аллергический ринит среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами бронхиальной астмы (Brozek JL, Bousquet J et al, 2017).

В связи с вышесказанным любое исследование в области диагностики, лечения, профилактики, предупреждения и сведения к минимуму тяжести

сезонных обострений аллергического ринита, риноконъюнктивального синдрома как основных клинических проявлений поллиноза, является чрезвычайно актуальным. Научная идея данного исследования заключается в оценке клинической и прогностической значимости для пациентов, страдающих весенним поллинозом, характеристик пыления ранних весенних деревьев – видовой принадлежности пыльцы, её концентрация в воздухе. Автором определены задачи исследования, которые полностью подчинены цели и отражают последовательность запланированных исследований.

### **Достоверность полученных результатов**

Достоверность результатов настоящего исследования базируется на следующих позициях: формирование групп наблюдения осуществлялось в соответствии с динамикой концентрации пылевых зерен в атмосфере в актуальный для развития раннего весеннего поллиноза сезон; этапность исследования, предполагающая ретроспективный анализ достаточно большой совокупности обследуемых (592 протокола скарификационных кожных проб), рандомизацию при отборе пациентов в проспективную группу наблюдения; проспективное исследование на протяжении 2-х сезонов пыления (2015 и 2016 г.г.) на основе разработанных критериев включения, невключения и исключения, что подчеркивает тщательность отбора участников исследования, прежде всего, по характеру их клинического статуса (наличие тяжелой соматической патологии, острых респираторных инфекций и др). Оценка и клиническая верификация выявленных симптомов соответствуют требованиям современных протоколов, клинических рекомендаций (шкалы RTSS - Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score - шкала суммарной оценки интенсивности симптомов риноконъюнктивита, 2015 г.; dMS - учет медикаментозной нагрузки, 2014 г.).

Автором корректно применены методы аналитической статистики, с учетом малочисленности сравниваемых групп использованы

непараметрические методы сравнительного, корреляционного и регрессионного анализов. Обоснованным является использование метода логистической регрессии с построением модели прогноза и определением вклада каждого из предикторов в развитие симптомов сезонного риноконъюнктивита. Все вышеизложенное определяет достоверность и значимость полученных результатов.

**Научная новизна исследования и степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования определяется, прежде всего, полученными результатами по оценке клинического ответа на пыление ранних весенних деревьев – в зависимости от вида растения, концентрации пыльцевых зерен в воздухе, уровня медикаментозной нагрузки. С высокой степенью достоверности установлено прогностическое значение концентрации пыльцевых зерен березы и отсутствие прогностического значения пыльцы ольхи и лещины для манифестации и выраженности клинических симптомов сезонного риноконъюнктивита. Показано, что выраженность симптомов риноконъюнктивита, количество пациентов с обострением напрямую зависели от содержания пыльцевых зерен в воздухе. Обоснованность данного положения доказана при помощи корреляционного и регрессионного анализов. А логит-модель, разработанная на основе метода логистической регрессии и предлагаемая автором для прогнозирования развития обострения поллиноза, подчеркнула значение факторов концентрации пыльцы, возраста и гендерной принадлежности пациентов, наличия предшествующей антиген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Так, установлено, что наличие АСИТ в комплексной терапии в 4 раза снижало вероятность обострения сезонного риноконъюнктивита у пациентов с поллинозом. Значение АСИТ показано и в формуле прогнозирования

количества пациентов с обострением в зависимости от порогового значения концентрации пыльцы березы за предыдущие сутки.

Для исключения «случайных» влияний межсезонной изменчивости пыльцевой продуктивности на окончательный результат в дизайне исследования было предусмотрено обследование контрольной группы через год, в следующий сезон пыления (2016 г.). Были получены идентичные первому этапу результаты.

Таким образом, степень обоснованности научной новизны, выдвигаемых положений, выводов достаточно высокая, основанная на методологическом подходе к формированию групп наблюдения, грамотном использовании методов аналитической статистики.

### **Значимость результатов для науки и практики**

Результаты проведенного исследования имеют важное научное и практическое значение. Значение для науки определяется доказательством наличия многофакторности в развитии обострения раннего весеннего поллиноза. Показана значимость сочетанного влияния на выраженность клинического ответа при наступлении сезона пыления нескольких факторов – концентрации пыления, пола, возраста пациентов, наличия АСИТ. С помощью логит-регрессии определен вклад каждого из факторов в формирование клиники обострения поллиноза. Практическая значимость исследования заключается в определении клинического значения аэропалинологического мониторинга для предупреждения развития обострения сезонного риноконъюнктивита. На основании сезонной динамики характеристик пыления в сопоставлении с выраженностью клинических симптомов установлены сроки наступления первых симптомов обострения заболевания и их максимальной выраженности в зависимости от пика пыления пыльцы березы. Подчеркнута роль АСИТ в профилактике обострения в зависимости от концентрации пыльцы в атмосферном воздухе.

Рассчитана прогностическая количественная характеристика обострения – количество пациентов, у которых разовьются симптомы обострения заболевания в зависимости от порогового уровня концентрации пыльцы в предстоящие сутки перед обострением. Данные результаты исследования подчеркивают важность аэропалеонтологического мониторинга в ежедневной практике участкового врача-педиатра и врача аллерголога-иммунолога, имеют значение для работы аллергологических кабинетов, кабинетов неотложной помощи в детской поликлинике.

Результаты проведенного анализа пополняют существующую базу данных о заболеваемости поллинозом в детской и подростковой популяции, о состоянии пыльцевой продуктивности весенних деревьев на примере конкретного региона.

Полученные сведения об эпидемиологической характеристике пыльцевой продуктивности аллергенных растений, разработанные модели прогнозирования обострения поллиноза у детей должны являться инструментом в консолидированной работе врача-педиатра и врача аллерголога-иммунолога с целью разработки персонифицированных программ наблюдения за пациентами и обеспечения полного контроля за течением аллергического заболевания.

В связи с вышесказанным, в порядке дискуссии необходимо уточнить следующее:

Вопрос №1. На этапе ретроспективного исследования проводилось ли автором сопоставление показателей пыльцевой продуктивности по годам (с 2010 года) с показателями первичной заболеваемости аллергическим ринитом? Например, в 2012 году наблюдался минимальный уровень пыльцевой продуктивности, в 2014 году – максимальный. Влияла ли эта эпидемиологическая ситуация на заболеваемость поллинозом у детей?

Вопрос №2. Что означает выявленная положительная корреляционная связь между концентрацией пыльцы березы и уровнем медикаментозной

нагрузки? Что первично: уровень предшествующей терапии и, соответственно, клинический ответ на более высокую концентрацию пыльцы в воздухе? Или, наоборот, высокая концентрация пыльцы и вызванное этим повышение медикаментозной нагрузки в результате обострения поллиноза?

Вопрос №3. Одним из выводов работы является утверждение о том, что пик выраженности симптомов сезонного риноконъюнктивита запаздывает за пиком концентрации пыльцы березы на 1-5 дней, а формирование первых клинических симптомов обострения риноконъюнктивита начинается еще до регистрации первых зерен пыльцы. Исходя из этого, что Вы можете рекомендовать практикующему врачу-педиатру, врачу-аллергологу-иммунологу? Могут ли повлиять эти данные на характер профилактики обострения сезонной аллергии?

### **Внедрение полученных результатов**

Результаты диссертационного исследования используются в работе городской детской клинической поликлиники №5 г. Перми, включены в образовательный процесс на кафедре педиатрии ФДПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, в том числе в 5 изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, главу, посвященную литературному обзору, главу «Материалы и методы исследования», три главы собственных исследований, главу «Обсуждение», выводы, практические рекомендации, список литературы. Автореферат работы полностью отражает основные положения диссертации. Работа написана грамотным профессиональным языком, что свидетельствует о хорошей профессиональной подготовке и научной квалификации автора.

В процессе анализа диссертационной работы Ширяевой Дарьи Михайловны замечаний, имеющих принципиальное значение, не возникло. Однако хотелось бы обратить внимание на следующее:

1. В главе «Обсуждение», которая представляет собой заключительную характеристику проведенного исследования, не прослеживается собственной концепции собственного исследования. Заключение работы носит обобщенный характер, напоминает больше обзор литературы. Проводится сравнение своих результатов с данными других авторов, при этом собственные результаты исследования освещены недостаточно. Заключение должно представлять четко сформулированную собственную позицию автора, выстроенную на доказательствах, в выполнении поставленной цели.
2. В практических рекомендациях не отражена практическая ценность полученных автором результатов. Вместе с тем, рекомендации по использованию разработанных прогностических правил, результатов аэропалинологического мониторинга имеют важное практическое значение в повышении эффективности наблюдения за детьми с поллинозом в условиях первичного звена оказания медицинской помощи.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Ширяевой Дарьи Михайловны на тему «Оценка клинического и прогностического значения количественных характеристик пыльцы аллергенных растений у детей с ранним весенним поллинозом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным, самостоятельно выполненным, научно-квалификационным исследованием. В диссертации содержится решение актуальной научной задачи, направленное на оптимизацию наблюдения, профилактику обострений и достижение клинического контроля за течением заболевания у детей с весенним поллинозом, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальностей

