

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

по научной работе

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н., профессор



А.Г. Куликов

«25» сентября 2018 г.

## ОТЗЫВ

ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Ширяевой Дарьи Михайловны на тему «Оценка клинического и прогностического значения количественных характеристик пыльцы аллергенных растений у детей с ранним весенним поллинозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

### Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы выполненной работы не вызывает сомнений, поскольку наблюдается беспрецедентный рост заболеваемости аллергическими заболеваниями в мире на протяжении последних десятилетий. Клинические проявления аллергии весьма разнообразны. В последние годы педиатры и аллергологи наблюдают раннее формирование атопического марша у детей, обусловленного, как IgE-зависимыми, так и IgE-независимыми механизмами. Если раньше аллергический ринит проявлялся, как правило, в старшем возрасте, в настоящее время заболевание начинает реализовываться у детей раннего возраста. Среди причин раннего формирования атопических заболеваний имеет значение не только ухудшение экологии, но и рост числа детей, родившихся путем кесарева сечения (за последние 38 лет в 17 раз).

Пыльца растений является одной из наиболее частых причин сенсibilизации организма, а при развитии клинических проявлений поллиноза формируется сезонная форма аллергического ринита/риноконъюнктивита. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость аллергическим риноконъюнктивитом (наиболее частой клинической формой поллиноза) в России составляет 12-24%, в отдельных зарубежных странах достигает 40%. Клинические проявления в значительной степени влияют на социальную активность, учебу и профессиональную деятельность пациентов, тем самым ухудшая качество жизни пациентов, что указывает на медико-социальное значение проблемы.

В связи с повсеместной распространенностью, пыльца растений является важным компонентом атмосферного аэрозоля, а наблюдение за

качеством и количеством пылицы – элементом медико-экологического мониторинга. Аэропалинологический мониторинг является неотъемлемой составляющей эффективной терапии и профилактики пылевой аллергии.

Согласно современным представлениям о пылевой аллергии, клинические проявления поллиноза представляют собой многофакторный процесс, зависящий в том числе и от количественных и качественных характеристик пылицы в аэрозоле воздуха. В Средней полосе России первостепенная роль в этиологии поллинозов, принадлежит пыце берёзы. Терапия и профилактика аллергии к пыце березы относится к приоритетным направлениям отечественной аллергологии, что подтверждает актуальность данного исследования.

В Российской Федерации уделяется особое внимание аэропалинологическим исследованиям. Аэропалинологические исследования представляют интерес для изучения региональных особенностей палинации, включая количественный и качественный состав пылицы таксонов, представленных в регионе. Кроме того, аэропалинологические исследования позволяют уточнить пороговые концентрации пылицы, влияющие на формирование и тяжесть симптомов пылевой аллергии.

Вместе с тем, исследования последних лет показали, что концентрация пылицы – необходимый, но не единственный фактор, определяющий формирование клинического ответа при пылевой аллергии. В рамках международного исследования отечественных и австрийских ученых установлено, что пороговые концентрации аллерген-специфических иммуноглобулинов класса Е к аллергеным молекулам березы могут выступать как предикторы клинических проявлений поллиноза (Хаитов М.Р. с соавт, 2018).

Кроме того, изучение влияния различных методов терапии пылевой аллергии на клинические проявления заболевания представляются актуальным направлением, над которым активно работают отечественные и зарубежные исследователи. Согласно рекомендации Европейской Академии Аллергии и Клинической Иммунологии, изучение аллерген-специфической иммунотерапии как метода терапии аллергических заболеваний является приоритетным направлением, заявленным в Европейской Декларации по иммунотерапии (2012), что свидетельствует о целесообразности данных исследований.

Аэропалинологический мониторинг в сочетании с исследованиями профиля сенсбилизации к пыцевым аллергенам и клинических проявлений пылевой аллергии у пациентов позволяют оптимизировать и персонализировать тактику терапии и профилактики пылевой аллергии. Представляется актуальным изучение количественных характеристик пылицы как предиктора клинических симптомов и/или эффективности терапии. Региональные аэропалинологические исследования в сочетании с клиническими исследованиями пылевой аллергии в Пермском крае не проводились и представляют особую актуальность для данного региона России.

Вышеизложенное определяет актуальность диссертационной работы Д.М. Ширяевой, поставившей целью изучения количественного и

качественного состава пыльцы аллергенных растений как предиктора симптомов поллиноза у пациентов, сенсibilизированных к пыльце деревьев, используя математическое моделирование с целью прогнозирования клинических проявлений заболевания и оценки эффективности терапии.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Результаты диссертационной работы Ширяевой Д.М. подтверждают рост заболеваемости в детском возрасте сезонным аллергическим ринитом в Пермском регионе, что сопоставимо с результатами отечественных эпидемиологических исследований и международных исследований в области педиатрии по программе ISAAC в Российской Федерации (Намазова-Баранова Л.С. с соавтр., 2004). Данные по гендерным различиям заболеваемости сезонным аллергическим ринитом также согласуются с ранее проведенными исследованиями (Liebhart et al, 2014). Результаты аэропалеонтологических исследований и исследования профиля сенсibilизации у детей, указывающие на преобладание пыльцы березы, как основного аллергена пыльцы деревьев в Пермском регионе, также подтверждается данными исследований в странах Центральной и Северной Европы и европейской части России (Caillaud et al, 2015; Smith et al, 2014).

Вместе с тем, в отличие от указанных результатов, новизной обладают результаты автора по математическому моделированию клинических проявлений поллиноза у детей. Впервые автором диссертационной работы описана вероятность появления симптомов поллиноза у детей с помощью математической логит-модели. Автором показано, что клинические симптомы поллиноза у мальчиков появлялись при меньшей концентрации пыльцевых зерен березы, чем у девочек. Данные гендерные различия представляют интерес в педиатрии. Получены на основе метода математического моделирования новые данные, свидетельствующие о том, что формирование клинических симптомов поллиноза у детей, наряду с количеством пыльцы аллергенных растений, связано с гендерными различиями, возрастом и характером терапии, включая аллерген-специфическую иммунотерапию.

Автором предложена методика расчета точечных значений концентрации пыльцы березы, при которых развиваются симптомы у сенсibilизированных к данному аллергену пациентов. Анализ полученных данных позволил подтвердить зависимость пороговых для развития клинического ответа концентраций пыльцы от пола (у девочек она выше); показать, что проведение детям курса аллерген-специфической иммунотерапии снижает чувствительность к причинно значимому аллергену и таким образом уменьшает клинические проявления заболевания.

Автором были рассмотрены клинические особенности поллиноза у детей в зависимости от имеющихся пыльцевых аллергенов. Проведенными исследованиями установлено, что лишь концентрация пыльцы березы в течение всего периода пыления является значимым прогностическим признаком обострения заболевания.

Кроме того, автором было доказано, что нередко клинические проявления поллиноза у обследованных детей наблюдались на несколько

дней раньше выявления пыльцы в воздухе используемыми в настоящее время методами пыльцевого мониторинга, что ставит, в некоторой мере, вопрос об их чувствительности.

Практическая значимость работы заключается в прогнозировании сроков начала обострения аллергии у детей, а значит, возможности проведения профилактических мероприятий. Эти данные позволяют педиатру, аллергологу дать своевременные рекомендации по срокам элиминационных мероприятий, в том числе выезде в другие регионы, особенно в случае тяжелого течения заболевания. Обоснована возможность оценки риска обострения по регистрации симптомов у референсной группы пациентов с поллинозом. Знание особенностей формирования клинического ответа пациентов на конкретный аллерген позволит персонифицировать оценку риска обострений.

Результаты исследования и рекомендации внедрены в работу Городской детской клинической поликлиники №5 г. Перми, используются в образовательном процессе на кафедре педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Работа открывает перспективы для дальнейших исследований с использованием математического моделирования для прогнозирования клинических проявлений аллергии у детей. В перспективе изучение данной математической модели прогнозирования клинических проявлений поллиноза возможно продолжить с учетом важных достижений в области педиатрии и молекулярной аллергологии. В последующих исследованиях представляется целесообразным изучение новых предикторов клинических проявлений пыльцевой аллергии, включая пороговые концентрации аллерген-специфических IgE антител в аллергенным молекулам березы.

Впервые построена логит-модель формирования клинических симптомов, которая далее применена для изучения особенностей формирования клинического ответа при поллинозе с учетом влияния различных факторов (возраст, пол и т.д.). Расчет пороговых значений концентрации пыльцы на основе математической модели позволил установить гендерные различия чувствительности к пыльце, продемонстрировать, что АСИТ повышает пороговые для развития симптомов уровни пыльцы.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Методы математического моделирования в аэропаллинологических исследованиях могут применяться для дальнейшего изучения региональных закономерностей развития поллиноза к пыльце березы и других аллергенных растений у пациентов разных возрастных групп, разных территорий проживания или других изменяющихся условий, в том числе связанных с проводимой терапией пыльцевой аллергии.

Данное исследование региональных особенностей пыльцевой аллергии в Пермском Крае может представлять интерес для других регионов России, имеющих станции для аэропалеонтологического мониторинга, включая регионы Центральной полосы (Москва, Смоленск, Нижний Новгород), юга России (Ростов-на-Дону, Ставрополь, Краснодар, Астрахань) и Западной Сибири (Алтайский Край). Среди научных коллективов, которые имеют опыт аэропалеонтологических исследований и которые могут продолжить и развить данное исследование Ширяевой Д.М., следует отметить ФГБОУ ВО Смоленский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, ФГБОУ ВО Саратовский Государственный Медицинский Университет им. В.И. Разумовского Минздрава России и ФГБОУ ВО Астраханский Государственный Медицинский Университет Минздрава России.

### **Заключение по работе**

Оригинальность, междисциплинарный характер исследования, грамотное использование математического моделирования являются бесспорными преимуществами данной диссертационной работы.

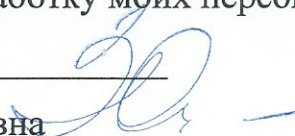
Вместе с тем, имеются несколько замечаний. Представляет интерес изучение особенностей поллиноза у детей не только в зависимости от пола, но и с учетом возможных различий возрастных групп. Представляется важной более детальная информация о методологии проведения пыльцевого мониторинга. В качестве дополнения, представляет интерес стратегия поиска предикторов при построении математической модели. Также выборку пациентов 2016г. представляется целесообразным обозначить как валидационную группу в соответствии с терминологией, принятой в математическом моделировании. Имеется определенное количество технических погрешностей в оформлении иллюстративного материала.

Таким образом, диссертационная работа Ширяевой Д.М. «Оценка клинического и прогностического значения количественных характеристик пыльцы аллергенных растений у детей с ранним весенним поллинозом», выполненная под руководством профессора Н.В. Минаевой и профессора И.П. Корюкиной, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по количественной оценке влияния концентрации пыльцы аллергенных растений на формирование симптомов поллиноза у детей и оценке ее использования для прогноза обострения, эффективности терапии и изучения закономерностей развития пыльцевой аллергии, имеющей существенное значение для педиатрии и аллергологии, что соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г., №842. (в ред. от 28.08.2017г., №1024.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор автор Ширяева Д.М. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – «Педиатрия» и 14.03.09 – «Клиническая аллергология, иммунология».

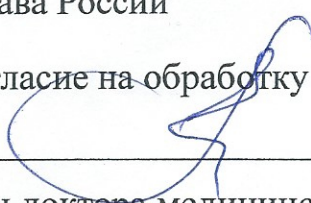
Отзыв о научно-практической ценности диссертации Ширяевой Д.М. обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. акад. Г.Н.Сперанского (протокол №32 от 24 сентября 2018 г.) и кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 7 от 24 сентября 2018 г.).

Захарова Ирина Николаевна  
доктор медицинских наук (14.01.08),  
профессор,  
Заслуженный врач РФ  
заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

  
Борзова Елена Юрьевна  
доктор медицинских наук (14.03.09),  
профессор кафедры клинической аллергологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

  
Подписи доктора медицинских наук Захаровой И.Н. и доктора медицинских наук Борзовой Е.Ю. удостоверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Савченко П. М.  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 11, стр. 1  
Телефон: +7 (499) 252-21-04, e-mail: [pmaro@rmanpo.ru](mailto:pmaro@rmanpo.ru)

