

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Кудрявцевой Аси Валерьевны на диссертационную работу Ерешко Оксаны Александровны на тему: «Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии при поллинозе и перекрестной пищевой аллергии у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

### Актуальность научного исследования

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям частота заболеваемости поллинозом среди детского населения неуклонно растет и молодеет. Клиническая манифестация поллинозов как правило происходит у детей дошкольного и школьного возраста. У большинства из них отмечаются признаки перекрестной пищевой аллергии к фруктам, овощам, орехам, пищевым злакам и семенам растений, выражающиеся широким спектром симптомов от локальных проявлений в виде орального аллергического синдрома до тяжелых анафилактических реакций.

Значительная распространенность и многообразие клинических проявлений поллиноза у детей и подростков представляет серьезную проблему для современного здравоохранения, что объясняет активный интерес исследователей к поиску эффективных и безопасных методов лечения.

Применение аллергенспецифической иммунотерапии показало значимый результат в лечении поллинозов у детей, однако существует когорта пациентов, у которых не удается достичь ремиссии заболевания. Имеющиеся в научной литературе данные по эффективности десенситизации

к пищевым продуктам больных, чувствительных к пыльце деревьев с перекрёстными реакциями на продукты растительного происхождения, носят спорный характер и касаются взрослых пациентов. В детской популяции подобных наблюдений не проводилось. В связи с чем, на сегодняшний день, актуальны исследования прогностических факторов ответа на проводимую терапию у данной группы больных.

В диссертационной работе Ерешко Оксаны Александровны изучаются клиничко-иммунологические предикторы эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии (СЛИТ) стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые, как в отношении симптомов поллиноза, так и в отношении проявлений перекрестной пищевой аллергии у детей с гиперчувствительностью к пыльце березы.

Исходя из вышеизложенного, важность научного исследования, проводимого диссертантом, не подлежит сомнению.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации соответствует требованиям ВАК РФ. Научные положения, выводы, практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, обоснованы адекватно поставленными задачами, логичным и последовательным дизайном с применением современных методов и достаточного объёма клиничко-иммунологических исследований. Статистическая обработка результатов проведена адекватна с использованием современных методов медицинской статистики.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В диссертационной работе Ерешко О.А. впервые показано влияние различных комбинаций sIgE к алергокомпонентам пыльцы березы на эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией (ПА) обусловленных гиперчувствительностью к пыльце березы. Впервые определены клинко-лабораторные маркеры высокой и низкой эффективности СЛИТ у данной группы пациентов, основанные на применении методов молекулярной алергодиагностики. Впервые оценены предикторы эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом алергена пыльцы березы, в том числе, и в отношении симптомов ПА у детей и выявлена зависимость положительного эффекта от дозы и кратности приема препарата. На основе полученных результатов соискателем разработаны прогностические таблицы эффективности двух курсов СЛИТ стандартизированным экстрактом алергена пыльцы березы для детей с поллинозом и перекрестной ПА, опираясь на которые возможно осуществить прогноз эффективности СЛИТ и достоверно повысить вероятность достижения ремиссии.

Также показано, что проведение СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов алергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с поллинозом и перекрестной ПА, не обладает значимой эффективностью в отношении симптомов поллиноза и перекрестной ПА, в связи с чем не может являться терапией выбора данных состояний.

### **Оценка содержания и оформления работы**

Диссертация Оксаны Александровны Ерешко «Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии при поллинозе и перекрестной пищевой аллергии у детей», имеет традиционную структуру, изложена на 138 страницах машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов,

практических рекомендаций и списка литературы который, включает 145 источников, из них - 111 зарубежных авторов и 34 отечественных. Диссертация содержит 11 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками, а также представлены 3 клинических примера.

Во введении отражена актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна полученных результатов исследования, обоснована практическая значимость исследования.

**Первая глава. Обзор литературы** в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертационной работы. Представлены сведения об эпидемиологических исследованиях отечественных и зарубежных авторов по распространенности поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей. Этому уделено много внимания, создается целостное представление о значимости проблемы. Описаны история изучения, возможные причины развития орального аллергического синдрома при поллинозе, особенности клинических проявлений поллиноза как самостоятельного заболевания, так и при сочетании его с пищевой аллергией, рассмотрены ключевые подходы к современной диагностике с использованием методов молекулярной диагностики с анализом вариантов сенсибилизации к разным компонентам белка, мажорным и минорным аллергенам с риском развития перекрестной пищевой аллергии. Освещена подробно тема лечения детей с поллинозом с использованием различных методов Аллергенспецифической иммунотерапии, описаны спорные моменты возможной десенсибилизации к пищевым продуктам после курса лечения. Ограниченность выборки, разброс данных, сообщающих о положительных результатах снижения числа детей с ОАС через год-три после начала АСИТ, диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Во второй главе «Материалы и методы» дано описание участников исследования, критерий включения и исключения из исследования, подробно описан дизайн исследования, а также методы диагностики. Приведены схемы применения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии, охарактеризованы шкалы оценки эффективности терапии, подробно изложены используемые статистические методы обработки данных.

Методические подходы, использованные автором в ходе работы, современны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В главах, посвященных описанию полученных результатов, отражены собственные авторские данные. Каждый этап исследования проанализирован, сформулированы положения и заключения по результатам.

### **Глава 3. Характеристика пациентов с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией**

Более 80% больных показали ранний дебют поллиноза. Часто выявлялась наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям. Все больные были с ОАС, интересный факт. 52% имели клинические проявления в сезон цветения деревьев, 48% круглогодично. По частоте сенсibilизации по убывающей – яблоко, персик, вишня, морковь, слива, абрикос, лесной орех, картофель. Интересен факт обнаружения ранних аллергических реакций на продукты растительного происхождения до первых симптомов поллиноза в виде обострений АД. Возникает вопрос: на какие овощи/фрукты были отмечены аллергические реакции и обрабатывали ли матери термически эти продукты? Известно, что перекрестные аллергены - это термолабильные белки, которые разрушаются при нагревании.

Анализ причинно-значимой сенсibilизации, отмечена сенсibilизация к пыльце березы, ольхи, лещины. Также выявлена аллергия к злаковым травам, дубу и сорным травам. Таким образом, можно

было сделать заключение о том, что большое число детей страдали не только весенним поллинозом, но и чувствительностью к злаковым и сорным травам. По sIgE была получена другая картина по частоте сенсibilизации, которая напрямую не отражала выявленные клинические симптомы - персик, яблоко, вишня, груша, морковь.

У всех больных была выявлена сенсibilизация к мажорному аллергену березы. Моносенсibilизация к нему обнаружена у 46%, у остальных сочетание Bet v1 с другими компонентами белка.

#### **Глава 4. Оценка клинической эффективности СЛИТ стандартизованным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с поллинозом и пищевой аллергией**

Первая группа – после первого года лечения у 86% положительный результат, 50% максимальный эффект. Во второй год число таких больных увеличивается до 73%. Профиль сенсibilизации Bet v1,2,6 - самая низкая эффективность АСИТ.

Снижение выраженности ОАС было отмечено при наличии моносенсibilизации к мажорному аллергену и при проведении АСИТ максимальными или высокими дозами препарата ежедневно или через день после двух курсов терапии Сталораль. При оценке эффективности АСИТ водно-солевыми растворами экстрактов аллергенов пыльцы березы на фоне сравнимой с АСИТ стандартизованным экстрактом аллергена пыльцы березы положительной динамики со стороны клинических проявлений поллиноза не отмечено снижение выраженности ОАС ни у одного пациента.

Проанализировав в работе оценку эффективности двумя вариантами – шкалой, предложенной ЕААСI и традиционной шкалой А.Д. Адо, автор сделал вывод о равных возможностях европейской и отечественной системы

оценки, вычлняя вторую как более легкую в использовании, а значит чаще используемую.

## **Глава 5. Мониторинг иммунного ответа на проведение СЛИТ у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией, обусловленной чувствительностью к пыльце березы**

Мониторинг иммунного ответа не показал достоверных изменений sIgE и IgG к мажорному аллергену при получении положительной динамики со стороны клинических симптомов поллиноза и в 1й группе и со стороны клинических проявлений ОАС. Вероятно, два года терапии не достаточный срок для достаточного нарастания уровней IgG на фоне АСИТ. Ограничение наблюдения этим периодом не позволяло выявить значимых изменений со стороны этих показателей.

Представленные в работе **клинические примеры** демонстрируют применение сформулированных соискателем положений по прогнозированию эффективности СЛИТ на практике.

**В обсуждении и заключении** автором обобщены и обсуждены полученные результаты исследования.

Следствием подробного и аргументированного обсуждения результатов, являются выводы и практические рекомендации, которые соответствуют поставленным задачам исследования.

Диссертация содержит тщательный анализ представленной соискателем научной проблемы, доказана актуальность, практическая значимость и научная ценность работы.

Замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

### **Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций соискателя**

Предложенный автором оптимизированный подход к применению рекомбинантных аллергенов пыльцы березы в лабораторной диагностике сенсibilизации у детей с гиперчувствительностью к пыльце деревьев позволяет прогнозировать эффективность СЛИТ при поллинозе и перекрестной ПА и может быть рекомендован врачам - аллергологам детских поликлиник и стационаров.

Основные положения и выводы диссертационного исследования апробированы и внедрены в практическую деятельность отделения стационарозамещающих технологий НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также включены в образовательные программы и кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1) Чем вы можете объяснить отсутствие динамики со стороны выраженности ОАС на фоне СЛИТ водно-солевыми растворами экстрактов аллергенов пыльцы березы?

2) Просьба к соискателю ученой степени еще раз сделать вывод о прогнозе снижения выраженности ОАС у больных с моносенсibilизацией к мажорному аллергену березы и при сочетании гиперчувствительности к Bet v1,2,6. Отличаются ли Ваши данные от результатов других исследователей? Чем мы можем объяснить факт различной динамики клинических проявлений перекрестной пищевой аллергии в этих случаях?

### **Заключение**

Диссертационная работа Ерешко Оксаны Александровны на тему «Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии при поллинозе и перекрестной пищевой аллергии у детей», выполненная под



руководством д.м.н. Макаровой Светланы Геннадиевны, представляет собой законченную научно-квалификационную работу. В работе решена важная для педиатрии научная задача – разработаны клинико-иммунологические предикторы эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с различными профилями сенсибилизации к аллергену пыльцы березы. Основные положения работы обоснованы, обладают новизной и имеют научную и практическую значимость. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Ерешко Оксана Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук (14.01.08 - педиатрия,  
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология),  
профессор кафедры детских болезней Клинического  
института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова  
Федерального государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова

  
  
Кудрявцева Ася Валерьевна  
  
20 20 г.

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2. Тел.: + 7 (495) 622 98 20  
E-mail: rektorat@sechenov.ru, kudassia@gmail.com