

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу  
Новиковой Татьяны Петровны

«Значимость уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е при респираторной аллергии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, отрасли – медицинские науки

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Цель, задачи исследования, описание материалов и методов, клинический материал, на основании которого проводилась работа, результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации Новиковой Т.П. «Значимость уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е при респираторной аллергии», соответствуют отрасли знаний медицинские науки и паспорту специальностей 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Области исследований: 7. Влияние экологических и антропогенных факторов на состояние системы иммунитета (иммунный статус) живых организмов и развитие иммунопатологии. 11. Методы клинической, инструментальной и лабораторной иммунодиагностики аллергических и аутоиммунных болезней, иммунодефицитов, инфекционной и неинфекционной патологии. 12. Аллергия и аллергические болезни: распространенность, этиология, патогенез, клиническая характеристика, методы клинической, лабораторной, инструментальной диагностики, лечения, профилактики, реабилитации.

### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает никаких возражений. По данным проекта GINA-2023, астмой страдают свыше 300 миллионов человек во всем мире. Ведущие специалисты по этой проблеме констатируют тот факт, что за каждые 10 лет наблюдается двукратное увеличение аллергических заболеваний. Согласно прогнозу, WAO к 2050 году 40% населения планеты будут иметь аллергические заболевания. Указывается, что каждый 2-ой ребенок, родившийся после 2050 года, будет аллергиком. Таким образом, аллергические заболевания - это серьезная глобальная проблема здравоохранения, затрагивающая все возрастные группы, с растущей распространенностью. В РФ, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю пациентов с обострением БА приходится до 12% всех обращений, из них 20–30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и около 4-7% – в отделения реанимации и интенсивной терапии. Около 5% всех пациентов с

обострением БА требуют искусственной вентиляции легких, при этом в случае проведения ИВЛ летальность среди пациентов с БА достигает почти 7%.

Поздняя аллергодиагностика приводит к прогрессированию заболевания, отсрочке специфического лечения и, как следствие, стойкой утрате трудоспособности, что влечет за собой дополнительные затраты бюджетных средств государства. Оппонент полностью согласен с соискателем рассматриваемой диссертации, которая правильно подчеркивает тот факт, что при диагностике бронхиальной астмы и других аллергических респираторных заболеваний традиционно полезным оказывается исследование уровня сывороточного общего иммуноглобулина Е (оИГ Е). Повышенный уровень оИГ Е может свидетельствовать о наличии и характере аллергического процесса. Автором взята на вооружение важная фармакоэкономическая составляющая - это низкая стоимость исследования, что позволяет использовать его в качестве скринингового теста для отбора пациентов в диагностическом плане с целью проведения более глубокого молекулярного аллелотестирования.

Представленная соискателем диссертация по своей тематике соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь согласно Постановления Совета Министров Республики Беларусь от 27 июля 2020 г. № 438 «О перечне государственных программ научных исследований на 2021-2025 годы» - пункт 3 «Биотехнологии 2», а также Указу Президента Республики Беларусь от 7 мая 2021 г. № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы» - пункт «биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства».

Всё вышеизложенное свидетельствует об исключительной важности проблемы, концептуальному решению которой автор посвятила своё диссертационное исследование, а актуальность и новизна очевидны и не вызывают сомнений.

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

Оппонент отмечает высокую степень научной новизны результатов, полученных при выполнении данного диссертационного исследования. Автором научно доказано, что наиболее значимым неаллергическим фактором, взаимосвязанным с уровнем общего сывороточного иммуноглобулина Е, является курение, влияние же других неаллергических факторов, таких как: пол, возраст, место проживания пациента, на уровень общего сывороточного иммуноглобулина Е статистически незначимо и может не учитываться при определении вероятности аллергической природы респираторного заболевания; впервые доказано, что аллергическое воспаление развивается у пациентов, имеющих нормальный общепринятый уровень общего сывороточного иммуноглобулина Е; впервые определены

референтные значения общего сывороточного иммуноглобулина Е в зависимости от аллергологического статуса пациента и других значимых факторов; впервые разработан и апробирован на группе пациентов с грибковой сенсibilизацией метод определения вероятности аллергической природы респираторного заболевания в зависимости от его клинических проявлений.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют полученным в процессе проведения исследования результатам. Они научно обоснованы, логичны, полностью соответствуют цели и задачам работы. 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**

Диссертационное исследование имеет четко поставленную цель, соответствующие цели задачи и следующие из их решения выводы, выносимые на защиту. Исследование проводилось как сплошное поперечное. Всего в исследование включено 200 человек, которые были разделены на следующие группы.

Группа 1 – 104 пациента с респираторной аллергией, которые были разделены на подгруппы: 1А (n=68) – пациенты с аллергической бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом, 1Б – пациенты с аллергическим ринитом (n=36). В подгруппах в зависимости от характера сенсibilизации выделены пациенты с моносенсibilизацией (1Ам, n=24 и 1Бм, n=14) и с полисенсibilизацией (1Ап, n=44 и 1Бп, n=22).

Группа 2 – проверочная группа, которая включала подгруппы (n=96): 2.1 – пациенты с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой (ХОБЛ/НБА, n=38); 2.2 – здоровые добровольцы (n=39); 2.3 – пациенты с аллергической бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом грибковой этиологии (ГБА+ГАР, n=19).

Для статистической обработки данных диссертантом использованы современные высоко информативные методы обработки данных. Работа выполнена на достаточном для получения достоверных выводов материале. Считаю, что выводы (в количестве 5) и практические рекомендации (в количестве 5) логично вытекают из результатов исследования, соответствуют цели и задачам, соотносятся с основными научными положениями, выносимыми на защиту.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов и основных положений диссертации**

Результаты исследования значения определения оИГ Е у пациентов с респираторной аллергией имеют большую научную, практическую, экономическую и социальную значимость, так как они:

– расширяют и углубляют современные представления о влиянии неаллергических (пол, возраст, место проживания, интенсивность и стаж курения, дислипидемия) и аллергических (нозологическая форма и вариант сенсибилизации) факторов на уровень оИГ Е у пациентов с респираторной аллергией;

– имеют важное значение для понимания механизмов аллергического воспаления (у пациентов с нормальным общепринятым уровнем оИГ Е выявлено повышение других маркеров аллергического воспаления, таких как интерлейкин 13);

– имеют весомый экономический эффект (определение вероятности аллергической природы респираторного заболевания и оценка риска развития грибковой аллергии позволяет на начальном этапе оказания медицинских услуг точно отобрать пациентов, нуждающихся в специфическом обследовании у аллерголога, существенно снижая количество непрофильных пациентов) и социальный эффект (снижение времени ожидания приема врача – специалиста за счет уменьшения количества непрофильных пациентов).

Результаты выполненного Новиковой Т.П. диссертационного исследования имеют важное прикладное значение для практической медицины. В процессе выполнения диссертационного исследования получена оценка эффективности использования отечественных тест систем для определения уровня оИГ Е, значительно удешевляющих диагностику респираторной аллергии. Таким образом, диссертационную работу Новиковой Т.П. отличает высокая научная, практическая и социальная значимость.

#### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационной работы опубликовано 20 научных работ: 5 статей в рецензируемых научных журналах, 4 статьи в сборниках научных трудов, 6 статей в материалах конференций, 2 – в сборниках тезисов докладов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению, включающие практические аспекты диссертации. Опубликованные Новиковой Т.П. научные работы полностью отражают содержание диссертации, автореферата, выводов и практических рекомендаций.

Оппонент с большим удовлетворением отмечает широкий спектр апробации материалов диссертации, включающей многочисленные доклады и презентации на научных конференциях и конгрессах Беларуси, стран СНГ, а также на крупнейших научных форумах международного масштаба. В частности, материалы исследования доложены соискателем на международной конференции по оценке риска аэрополлютантов жилых помещений (Берлин, 2018), конгрессах европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (Мюнхен, 2018; Лиссабон, 2019), международном цифровом конгрессе Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (Цюрих, 2020), ежегодной международной конференции

Американского колледжа Астмы, Аллергии и Иммунологии (Луисвиль, 2019-2022), гибридном конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (Краков, 2021), гибридном конгрессе европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (Прага, 2022), ежегодной конференции Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (Фоникс, 2022).

#### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация Новиковой Т.П. «Значимость уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е при респираторной аллергии», оформлена согласно требованиям ВАК Республики Беларусь, отвечает требованиям п. 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследований, 4-х глав результатов собственных исследований, заключения, списка использованных источников, включающего 156 наименований (на русском языке – 50, на иностранном языке – 106), список работ соискателя. Работа изложена на 91 странице компьютерного текста, содержит 5 рисунков, 35 таблиц.

В приложении А представлены титульные листы 3-х инструкций по применению, утвержденные Минздравом Республики Беларусь; в приложении Б 10 актов о внедрении результатов научных исследований в лечебной и учебной работе, подтверждающих научную и практическую значимость работы. Соискателем выполнены требования пункта 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий.

Оппонент с удовлетворением отмечает хороший логический стиль изложения материала, иллюстративность приводимых данных, что наглядно подтверждает характер выполненной диссертации. Содержание автореферата отражает сущность и основные положения диссертации, автореферат оформлен правильно.

#### **Замечания по содержанию диссертации и автореферата**

При анализе текста диссертационной работы и автореферата Новиковой Татьяны Петровны существенных замечаний у оппонента не возникло. Однако, по мнению оппонента, 4-ая задача исследования имеет многоплановый характер и ее можно было бы разделить на 2 составляющие. Клинический протокол диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями (2005г.) (№9 в списке литературы) при всем уважении к первому автору Постоляко Л.А. является некорректной (устаревшей) на современном этапе. Библиографический источник №4 (рекомендации Российского респираторного общества), датированный 2016 годом, также представляет собой старую версию этого согласительного документа. По мнению оппонента, можно было не включать источники за №№ 116 (1994г), 134 (1995г), 94 (1996г), как старые и не имеющие принципиального доказательного значения на современном этапе.

Следует указать на отдельные стилистически неточные выражения, отдельные опечатки. По мнению оппонента, указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на итоговые выводы и научно-практическую значимость работы.

**Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Рецензируемая диссертация представляет законченный квалификационный труд в области аллергологии. Диссертационное исследование Новиковой Татьяны Петровны «Значимость уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е при респираторной аллергии» выполнено под руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Доценко Эдуарда Анатольевича. Поставленные задачи полностью соответствуют цели исследования и основным положениям, выносимым на защиту.

Новиковой Т.П. совместно с научным руководителем выбрана актуальная тема исследования, проведен патентно-информационный поиск, разработан дизайн исследования, использованы современные статистические методы при обработке материала. Полученные автором результаты обладают как указано выше научной и практической значимостью.

Таким образом, научная квалификация Новиковой Т.П. соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, отрасли – медицинские науки.

**Заключение**

Диссертационная работа Новиковой Татьяны Петровны «Значимость уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е при респираторной аллергии» является самостоятельно выполненным, законченным квалификационным научным исследованием, свидетельствующим о значимом личном вкладе автором в науку и отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации согласно пунктам 20, 21 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190).

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Новиковой Т.П. по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, отрасли – медицинские науки за совокупность новых, научно обоснованных результатов, полученных на достаточном клиническом материале (при обследовании 200 человек) с использованием современных методов клинико-лабораторной диагностики, включающее:

- научное доказательство наибольшей значимости влияния на уровень сывороточного общего иммуноглобулина Е среди комплекса факторов аллергической и неаллергической природы такого неаллергического фактора, как стаж курения; установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой

величина индекса курения составила более 20 пачко/лет, у пациентов с ХОБЛ/неаллергическая астма – 11-20 пачко/лет;

- выявление у большинства обследуемых пациентов (в 89% случаев) с аллергическими заболеваниями повышения уровня интерлейкина-13 (основного биомаркера аллергии) с максимальными значениями в группе пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом (превышение нормы в 6 раз);

- установление важного факта, что у 55% пациентов с нормальным содержанием общего сывороточного иммуноглобулина Е уровень интерлейкина-13 был повышенным, что свидетельствует об аллергической природе заболевания;

- научное обоснование и практическую разработку новых диагностических параметров содержания общего сывороточного иммуноглобулина Е, отличных от обще применяемых, имеющих пороговый уровень более 56 МЕ/мл, характеризующихся чувствительностью 0,9 и специфичностью 0,9 у пациентов с аллергическим ринитом; при использовании порогового уровня более 76 МЕ/мл при диагностике аллергической бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом чувствительность метода составила 0,77, специфичность - 0,9;

- научное доказательство использования порогового уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е более 76 МЕ/мл у пациентов с аллергической бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом грибковой этиологии в сравнении с рекомендованной диагностической нормой в 100 МЕ/мл, что позволило увеличить чувствительность метода до 0,9 при сохранении специфичности метода 0,9.

- научно обоснованную разработку и внедрение диагностической модели определения вероятности аллергической природы респираторных заболеваний, включая оценку риска развития грибковой аллергии, актуальной в условиях Беларуси, с пересмотром существующей нормы содержания общего сывороточного иммуноглобулина Е и принципиально нового подхода к интерпретации значимости изучаемого маркерного признака при респираторной аллергии, что способствует оптимизации диагностики аллергической патологии.

Официальный оппонент:  
доктор медицинских наук,  
профессор, профессор кафедры клинической  
фармакологии УО «Белорусский  
государственный медицинский  
университет»

*И.В. Василевский*

И.В.Василевский

