

УТВЕРЖДАЮ

И.о ректора
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор

А.С.Созинов



20 25 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Диссертация «Сравнительная оценка эффективности патогенетической терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

В период подготовки диссертации соискатель Волкова Дарья Александровна обучалась в очной аспирантуре по специальности 3.2.7. – Иммунология (медицинские науки) на кафедре клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, работала в должности ассистента кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, врачом аллергологом-иммунологом Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

В 2020 году окончила педиатрический факультет ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по специальности 31.05.02 «Педиатрия». В 2022 году окончила ординатуру по специальности 31.08.26 Аллергология и

иммунология на кафедре аллергологии и иммунологии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №351 от 18.03.2025 года выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Скороходкина Олеся Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии с аллергологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Сравнительная оценка эффективности патогенетической терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы. Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, направленную на решение важной научной задачи – разработка персонализированной стратегии лечения аллергического ринита (АР) с учетом клинико-функциональных особенностей его течения на основе сравнительной оценки эффективности

различных вариантов патогенетической терапии заболевания, включая аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

Актуальность темы диссертационного исследования.

Аллергический ринит, являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний верхних дыхательных путей, существенно снижает качество жизни пациентов, приводит к значимым социально-экономическим проблемам и выступает одним из факторов риска развития бронхиальной астмы и других заболеваний ЛОР-органов. Согласно современным согласительным документам целью терапии АР является достижение контроля заболевания. В качестве инструмента оценки контроля предложена визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Однако ВАШ позволяет получить данные исключительно субъективного восприятия пациентом своего состояния, что не всегда отражает истинную картину нарушения назальной проходимости. В связи с этим проведение объективных методов исследования функции носового дыхания становится обоснованным и может дать более полную информацию о выраженности симптомов заболевания.

В настоящее время определена роль и место отдельных классов фармакотерапевтических препаратов в лечении АР: рекомендовано приоритетное назначение интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС) и их фиксированных комбинаций с интраназальными антигистаминными препаратами (ИнАГП). Однако, на эффективность топических препаратов значимое влияние могут оказывать сопутствующие внутриносые структурные нарушения, которые препятствуя адекватному распределению частиц аэрозоля назального спрея в полости носа, создают условия невозможности достижения контроля заболевания.

Отдельное место в терапии АР отводится АСИТ, которая в сравнении с медикаментозной терапией обладает рядом неоспоримых преимуществ. Исходя из известных представлений о механизмах АСИТ, позиционный документ ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) предлагает ряд биомаркеров-кандидатов, которые можно рассматривать в

качестве предикторов эффективности данного варианта лечения. Однако на текущий момент единого консенсуса исследователей в отношении выделения надежных биомаркеров эффективности АСИТ не существует.

Таким образом, поиск новых диагностических и терапевтических подходов, позволяющих дифференцированно подойти к выбору средств патогенетической терапии АР, с учетом сопутствующей патологии, а также комплексной оценки показателей субъективных и объективных методов исследования, продолжает оставаться актуальной проблемой.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор принимал участие в подготовке обзора литературы, определении цели и задач диссертационной работы, в разработке дизайна исследования, клинического обследования пациентов, создании базы данных. Автор, освоив технику выполнения передней активной риноманометрии, самостоятельно проводил обследование пациентов с АР. Автор участвовал в выполнении лабораторных исследований по определению содержания уровня IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-12, IL-10, TGF- β , а также asIgG4 в сыворотке крови пациентов, получающих АСИТ. Статистическая обработка полученных данных, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, полностью соответствуют содержанию работы. Работа выполнялась в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России №2/22-10 от 02.08.2022 г.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность научных положений и выводов основана на использовании методов, соответствующих поставленным задачам. Обработка полученных данных выполнена с применением современных статистических методов с использованием программы STATISTICA 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, США).

Научная новизна. Впервые проанализированы клинические подходы к диагностике и лечению АР, включая актуальность использования АСИТ, у пациентов с АР, обратившихся в Республиканский центр клинической

иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» за период 2022 г., сформирована и зарегистрирована «База данных показателей клинической и специфической диагностики АР с характеристикой проводимой терапии». В результате проведенного анализа установлено преобладание пациентов с персистирующей формой АР (83,6%) среднетяжелого течения (53,7%). Выявлен нерациональный подход к диагностике и выбору тактики лечения пациентов с АР в реальной клинической практике: исследование общего анализа крови, риноцитогаммы, а также консультация ЛОР были осуществлены только у 62,9%, 2,4% и 23,9% пациентов соответственно. В качестве стартовой терапии АР независимо от степени тяжести заболевания 41,4% пациентов получали ИнГКС в сочетании с системными антигистаминными препаратами 2-го поколения (сАГП II), АСИТ была назначена в 19,5% случаев. Установлены статистически значимые различия исходных показателей ВАШ у пациентов с персистирующим и интермиттирующим АР одинаковой степени тяжести.

У пациентов с АР при проведении передней активной риноманометрии (ПАРМ) обнаружено отсутствие корреляции показателей ВАШ и параметров суммарного объемного потока (СОП) и суммарного сопротивления (СС) на вдохе и выдохе. Впервые показано, что не удовлетворительные результаты регистрации односторонних показателей ПАРМ после применения деконгестанта ассоциированы с наличием структурных нарушения в полости носа. Продемонстрировано, что применение теста с деконгестантом в диагностическом алгоритме АР позволяет провести дифференциальную диагностику причин формирования назальной обструкции у пациентов с АР, что является критически важным в плане выбора стратегии лечения заболевания.

Впервые с учетом анализа данных субъективных (TNSS, TOSS, ВАШ, SNOT-22) и объективных методов оценки функции носового дыхания (ПАРМ) проведен сравнительный анализ эффективности патогенетической медикаментозной терапии, включающей применение фиксированной

комбинации ИнГКС-ИнаГП и использование ИнГКС в сочетании с сАГП II у пациентов с АР среднетяжелого течения. Установлено отсутствие статистически значимых различий в выраженности симптомов риноконъюнктивита по окончании курса терапии у пациентов обеих групп, имеющих по результатам теста с деконгестантом обратимую и необратимую назальную обструкцию. Сопоставимыми оказались и показатели SNOT -22. Однако анализ данных объективных параметров носового дыхания по результатам ПАРМ выявил, что пациенты с обратимой назальной обструкцией, получающие фиксированную комбинацию ИнГКС-ИнаГП, продемонстрировали лучшие результаты СОП и СС на вдохе по сравнению с группой пациентов, использующих комбинацию ИнГКС и сАГП II. В случае отрицательного результата теста с деконгестантом более лучшие показатели СОП и СС на вдохе и выдохе имели пациенты, получающие свободную комбинацию ИнГКС и сАГП II.

У пациентов с АР, получающих АСИТ, по данным комбинированной шкалы CSMS (Combined symptom and medication score) подтверждена её высокая клиническая эффективность. Впервые показано, что терапевтический эффект АСИТ был ассоциирован со статистически значимым повышением уровней, в первую очередь, TGF- β и IL-12, а также умеренным повышением asIgG4 при снижении уровня IL-4, что свидетельствует о наличии признаков реконструкции иммунного ответа и клинической значимости указанных маркеров при формировании ранней толерантности к аллергенам на фоне проведения АСИТ.

С учетом клинико-функциональных особенностей течения АР впервые сформулирован и представлен в форме программы ЭВМ пошаговый алгоритм выбора патогенетической терапии АР среднетяжелого течения: для пациентов с обратимой назальной обструкцией предпочтительным вариантом терапии является назначение фиксированной комбинации ИнГКС-ИнаГП. В случае необратимой назальной обструкции препаратами выбора являются ИнГКС в сочетании с сАГП II. Учитывая системность воздействия

АСИТ на иммунологические основы формирования аллергического воспаления, возможность её проведения должна быть рассмотрена для каждого пациента с АР.

Практическая значимость. Проведенное исследование продемонстрировало обоснованность использования ПАРМ в диагностическом алгоритме АР. При этом ПАРМ позволяет получить информацию не только о степени выраженности назальной обструкции у пациентов с АР, но и при условии проведения теста с деконгестантом осуществить дифференциальную диагностику причин её возникновения. Совокупность результатов ПАРМ и ВАШ позволяют наиболее полно охарактеризовать состояние назальной проходимости у пациентов с АР, заподозрить наличие структурных изменений полости носа еще до осмотра оториноларинголога. В последующем детальное обследование у ЛОР врача дает возможность в оптимальные сроки решить вопрос о необходимости оперативного вмешательства, а также осуществить персонифицированный выбор средств патогенетической медикаментозной терапии и АСИТ у пациентов с АР.

Анализ динамики цитокинового профиля, а также уровня asIgG4 на фоне проведения АСИТ, позволил выделить наиболее значимые биомаркеры её терапевтического эффекта на этапе формирования ранней иммунологической толерантности к аллергенам, что вносит дополнительный вклад в понимание механизмов реализации терапевтической эффективности АСИТ у пациентов с АР и позволяет прогнозировать её исход.

Разработанный алгоритм персонифицированного подхода к выбору средств патогенетической терапии АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения в форме программы ЭВМ является оптимальным способом, дающим возможность практикующим врачам различных специальностей на этапе амбулаторного приема выбрать необходимую тактику ведения пациентов с целью достижения полного контроля АР.

Ценность научных работ соискателя ученой степени. Полученные результаты позволили разработать алгоритм персонифицированного подхода к выбору средств патогенетической терапии АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения в форме программы ЭВМ, дающей возможность практикующим врачам различных специальностей на этапе амбулаторного приема выбрать необходимую тактику ведения пациентов с целью достижения полного контроля АР.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику. Результаты исследования внедрены в работу Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», медицинского центра «Клиника оториноларингологии» ООО "КОРЛ" г. Казани, а также используются в учебном процессе со студентами, ординаторами и аспирантами кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и врачами, обучающимися на циклах непрерывного медицинского образования на кафедре терапии, гериатрии и семейной медицины, кафедре оториноларингологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол №3 от 21.03.2023 г.).

Научная специальность, которой соответствует диссертация. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), что определяется направлением исследований (п.6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), 5 из которых в научных изданиях, входящих в базу данных SCOPUS, 5 тезисов в сборниках научно-практических конференций, 1 тезис в международном журнале. Также получено свидетельство о государственной регистрации базы данных: №2023620660 «База данных показателей клинической и специфической диагностики аллергического ринита с характеристикой вариантов проводимой терапии», а также свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: №2023683545 «Программа для реализации алгоритма выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения».

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые в базе данных Scopus:

1. Оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых с аллергическим ринитом / О. В. Скороходкина, С. А. Архипова, А. В. Лунцов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85, № 6. – С. 60-65. [Scopus, ВАК].
2. Выбор оптимальной фармакотерапии аллергического ринита с позиций клинических рекомендаций и наблюдений в реальной клинической практике / О. В. Скороходкина, Д. А. Волкова, А. В. Лунцов [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 7. – С. 80-88. [Scopus, ВАК].
3. Особенности формирования ранней иммунологической толерантности у пациентов с аллергическим ринитом при проведении иммунотерапии аллергенами / Д. А. Волкова, Г. Р. Бикчантаева, А. В. Лунцов [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 230-242. [Scopus, ВАК].

4. **Волкова, Д. А.** Значение объективных методов оценки функции носового дыхания в диагностическом алгоритме при аллергическом рините / Д. А. Волкова, О. В. Скороходкина, Н. Н. Умарова // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27, № 3. – С. 649-658. [Scopus, ВАК].
5. Скороходкина О.В. Дифференцированный подход к выбору средств патогенетической медикаментозной терапии у пациентов с аллергическим ринитом / О.В. Скороходкина, Д.А. Волкова, А.Э. Никитина // Российская ринология – 2025. – Т.33, № 1. – С. 18–26. [Scopus, ВАК].

Публикации в изданиях, рекомендованных перечнями ВАК

1. Диагностика и лечение пациентов с аллергическим ринитом в реальной клинической практике (на основе анализа базы данных) / Д. А. Волкова, О. В. Скороходкина, А. В. Лунцов, Г. Р. Бикчантаева // Практическая аллергология. – 2023. – № 2. – С. 68-74. [ВАК].

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620660 Российская Федерация. База данных показателей клинической и специфической диагностики аллергического ринита с характеристикой вариантов проводимой терапии : № 2023620360 : заявл. 10.02.2023 : опубл. 21.02.2023 / О. В. Скороходкина, Д. А. Волкова, М. Р. Хакимова, А. В. Лунцов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023683545 Российская Федерация. Программа для реализации алгоритма выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения : № 2023669395 : заявл. 22.09.2023 : опубл. 08.11.2023 / О. В. Скороходкина, Д. А. Волкова, А. В.

Лунцов, С. А. Воронин ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Skorokhodkina O.V. Assessment of efficacy of allergen immunoteraty in patients with allergic rhinitis and atopic asthma / O. Skorokhodkina, S. Arkhipova, **D. Volkova** // Allergy. Abstracts from the European Academy of Allergy and Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress, 06–08 June 2020 Clinical Immunology Digital Congress, 06–08 June 2020. – 2020. – Vol. 75. – P. 78.
2. **Волкова, Д. А.** Актуальные подходы к лечению аллергического ринита у взрослых в условиях реальной клинической практики / Д. А. Волкова, М. А. Козлова // X международный молодёжный научный медицинский форум "белые цветы", посвященный 150-летию С.С. Зимницкого : Сборник тезисов, Казань, 12–14 апреля 2023 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 1137.
3. **Волкова, Д. А.** Значение АСИТ в выборе средств патогенетической терапии аллергического ринита / Д. А. Волкова // Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии : СБОРНИК ТЕЗИСОВ, Москва, 09 октября 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "СМАРТ", 2023. – С. 10.
4. **Волкова, Д. А.** Роль передней активной риноманометрии в диагностике внутриносовых структурных деформаций у пациентов с аллергическим ринитом / Д. А. Волкова // Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием : сборник тезисов, Москва, 10–11 октября 2024 года. – Москва: ООО «СМАРТ», 2024. – С. 9-10.

5. **Волкова, Д. А.** Сравнительная оценка эффективности средств патогенетической терапии аллергического ринита с учетом параметров функции носового дыхания / Д. А. Волкова // Белые цветы : Сборник тезисов XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко, Казань, 11–13 апреля 2024 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2024. – С. 1547-1548.
6. **Волкова, Д. А.** Клинический случай дифференцированного подхода к выбору средств патогенетической терапии аллергического ринита / Д. А. Волкова // Белые цветы : Сборник тезисов XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко, Казань, 11–13 апреля 2024 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2024. – С. 1368-1369.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress (онлайн, 2020 г.), Республиканской научно-практической конференции с федеральным участием «Актуальные вопросы аллергологии и клинической иммунологии» (Уфа, 2022 г.), 29-ой Международной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 150-летию С.С. Зимницкого (Казань, 2023 г.), Научно-образовательном форуме с международным участием «Гармонизация фундаментальных и клинических исследований в клинической иммунологии и аллергологии» (Саратов, 2023 г.), Первом межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии с международным участием (Москва, 2023 г.), IV Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого (Казань, 2023 г.), XVI-ой Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2024 г.), XI Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы», посвященном 150-летию Н.А.

Семашко (Казань, 2024 г.), 20-ом Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии РААКИ 2024 (Москва, 2024 г.).

Заключение

Диссертационная работа Волковой Дарьи Александровны «Сравнительная оценка эффективности патогенетической терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения» по специальности 3.2.7 – Иммунология (медицинские науки) выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России О. В. Скороходкиной является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке персонифицированной стратегии лечения аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения на основе сравнительной оценки эффективности различных вариантов патогенетической терапии заболевания, включая АСИТ. По актуальности, новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической медицины представленная диссертация полностью соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.13 г. в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям и рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.2.7 – Иммунология (медицинские науки).

Заключение принято на заседании научно-проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Присутствовало на заседании 14 чел.

Результаты голосования: «за» – 14 чел., «против» – нет,
«воздержалось» – нет, протокол № 5 от 12 марта 2025 г.

Председатель научно-проблемной комиссии
«Внутренние болезни»

д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России



Ф.В. Валеева

Секретарь научно-проблемной комиссии
«Внутренние болезни»

д-р мед. наук, доцент,
профессор кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России




А.Н. Максудова

Подпись	<i>с.с. Мустафин</i>
	<i>Казанского ГМУ</i>
	зверяю.
	Член секретарь Ученого Совета ФГБОУ
	ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
	Д.м.н. И.Г. Мустафин
	<i>12</i> <i>марта</i> <i>2025</i>