

Вх №25 з 16.02.17р.

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента**

**доктора медичних наук Рекалової Олени Михайлівни**

**на дисертацію Беш Олесі Михайлівни**

**«ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У  
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ»,**

**що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних  
наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія**

**Актуальність вибраної теми дисертації.** Актуальність теми дисертації обумовлена відсутністю чітких уявлень про роль алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) в комплексному лікуванні бронхіальної астми (БА). Існуюча в європейських літературних джерелах тенденція застосування АСІТ лише при відсутності ефекту базисної медикаментозної терапії, суперечить даним багатьох дослідників відносно якнайшвидшого старту АСІТ [Пухлик Б. М., 2012, Недільська С. М., 2013, Bateman E. D., 2014]. З іншого боку, в вітчизняних лікарів немає чітких уявлень про різницю ефективності різних видів АСІТ: парентеральної (яка проводиться із застосуванням, переважно, вітчизняних алергенів) та сублінгвальної, можливість проведення якої з'явилась останнім часом у зв'язку з появою на фармацевтичному ринку України нових алергенів.

Питання доцільності введення в терапевтичний комплекс лікування хворих на БА алерген-специфічної імунотерапії, ефективність різних її видів, а також оптимізація контролю за перебігом захворювання залишається недостатньо розробленими на сьогоднішній день і служать предметом цього дисертаційного дослідження, обґрунтовують його актуальність і доцільність для науки й клінічної алергології.

**Зв'язок теми роботи з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему «Клініко-лабораторні особливості перебігу кардіоваскулярних хвороб, бронхіальної

астми та патології травної системи за умов надваги та ожиріння», номер державної реєстрації 0107U001050.

**Наукова новизна і теоретичне значення дослідження та одержаних результатів.** В дисертації вперше проведено вивчення акарофауни у зразках домашнього пороку осель жителів м. Львова, хворих на БА. Встановлено, що в оселях хворих на БА вірогідно частіше (в 52 % випадків), ніж в оселях здорових осіб (29 % випадків), виявляються кліщі, серед яких за чисельністю і частотою (73 %) домінує вид *Dermatophagoides pteronyssinus*. Імунологічне тестування із застосуванням методу молекулярної діагностики алергії підтвердило провідну роль алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* у розвитку кліщової алергії у хворих на БА у 72 % обстежених пацієнтів.

Встановлено, що майже у 80 % хворих на БА легкого та середньої тяжкості перебігу методом шкірного тестування визначається сенсibiliзація до алергенів кліщів домашнього пороку. Моніторування ефективності їх лікування впродовж 12 місяців довело ефективність застосування АСІТ, що проявилось в істотному зростанні показників контрольованості БА, якості життя, швидкісних параметрів функції зовнішнього дихання та зменшення обсягу базисного лікування. Доведено, що показники прихильності до лікування у хворих на БА були найвищими серед пацієнтів, які отримували АСІТ сублінгвальним методом.

Доповнено наукові дані про те, що визначення динаміки рівня специфічних IgG4 до компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* є імунологічним критерієм ефективності АСІТ.

#### **Практичне значення результатів дослідження.**

Автором доведено доцільність введення в терапевтичний комплекс лікування хворих на БА с підвищеною чутливістю до алергенів кліщів домашнього пороку АСІТ, яку з однаковою ефективністю можливо проводити як сублінгвальним, так й підшкірним методами АСІТ, але при сублінгвальному методі визначається вища прихильність хворих до лікування. Проведення АСІТ на фоні базисного медикаментозного лікування хворих дозволяє впродовж 12 місяців досягти істотно кращих

результатів за контрольованістю астми, показниками ОФВ1, якістю життя, а також дозволяє знизити фармакологічне навантаження у 69 % пацієнтів.

При проведенні АСІТ у хворих на БА автор рекомендує комплекс методів моніторингу, який включає визначення показників функції зовнішнього дихання, якості життя, контрольованості бронхіальної астми (астма-контроль тест), прихильності до лікування та моніторинг тригерних факторів. В комплекс лікування хворих на БА з доведеною сенсibiliзацією до кліщових алергенів, рекомендовано включати елімінаційні заходи. Впровадження рекомендацій, розроблених автором у практику, дозволяє підвищити ефективність лікування вказаної категорії хворих.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані в дисертації.** Дисертаційна робота Беш О. М. базується на використанні достатнього за обсягом матеріалу та дослідженнях, проведених із застосуванням високоінформативних сучасних методик.

Проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт 899 пацієнтів, серед яких відібрано 104 пацієнти для обстеження та лікування. Методом випадкової вибірки створено дві групи, з яких основна група (51 пацієнт) окрім базисної терапії отримувала АСІТ (38 підшкірну, 13 сублінгвальну). У групу порівняння увійшли 53 пацієнти, які отримували лише базисну терапію.

В роботі застосовані найсучасніші методи обстеження хворих, в тому числі – клініко-анамнестичні (з моніторингом ефективності лікування пацієнтів під час проведення 4 планових візитів та 2 телефонних контактів на протязі року), соціологічні (з оцінкою контрольованості БА за допомогою Астма Контроль Тесту, створенням власної анкети для опитування пацієнтів з метою визначення прихильності пацієнтів до лікування, моніторинг тригерних факторів), інструментальні (визначення показників зовнішнього дихання), алергологічні (специфічне алерготестування), імунологічні (із застосуванням методів молекулярної діагностики алергії), акарологічні (з вивченням акарофауни у зразках домашнього пороку осель жителів м. Львова).

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації логічно випливають із результатів власних досліджень, є науково обґрунтованими та чітко сформульованими.

Отримано вірогідні результати і ряд нових наукових фактів, що дозволило автору обґрунтувати положення висновків та практичних рекомендацій щодо впровадження отриманих результатів.

Висновки і практичні рекомендації відображають результати наукового дослідження.

**Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті.** За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (у тому числі, 2 одноосібні, 2, що входять до міжнародних науко-метричних баз), 1 стаття у закордонному журналі, 10 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів. Отриманий патент на корисну модель «Спосіб моніторингу ефективності лікування пацієнтів з бронхіальною астмою». У вказаних наукових публікаціях повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які випливають із них.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.** Отримані у даній дисертаційній роботі результати досліджень можуть бути використані у лікувальних закладах пульмонологічного, алергологічного профілю. Також доцільно рекомендувати їх для використання в науковій роботі науково-дослідних установ, у навчальному процесі на профільних кафедрах вищих медичних навчальних закладів.

### **Обсяг та структура роботи**

Дисертаційна робота викладена в традиційному стилі на 158 сторінках (із них 131 сторінка основного тексту, 53 сторінок присвячені результатам досліджень), містить 28 таблиць, 12 рисунків, 211 літературних джерел (серед них 100 – латиницею).

У вступі обґрунтовується актуальність дослідження, мета та завдання роботи, наукова новизна та практичне значення, декларується особистий внесок автора.

Розділ 1 «Сучасні підходи до лікування бронхіальної астми і оцінки його ефективності», об'ємом у 24 сторінки, присвячений огляду літературних джерел і містить три підрозділи. В цьому розділі проаналізовані актуальні аспекти етіології і патогенезу бронхіальної астми (підрозділ 1.1), сучасні погляди і стан алерген-специфічної імунотерапії та її місце у лікуванні БА (підрозділ 1.2), представлені сучасні можливості оцінки ефективності терапії бронхіальної астми (підрозділ 1.3). Дані літературних джерел достатні, відповідають сучасним поглядам провідних світових вчених та основним напрямкам алергології, задачам дослідження, легко сприймаються читачем.

В розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» описані дизайн та методологія дослідження (підрозділ 2.1), клініко-функціональні методи дослідження (підрозділ 2.2), які використані у дисертаційній роботі, а також методи акарологічних досліджень (підрозділ 2.3), методи шкірного алерген-специфічного тестування і проведення алерген-специфічної імунотерапії (підрозділ 2.4), методи молекулярної діагностики алергії (підрозділ 2.5), соціологічні методи дослідження та забезпечення вимог біоетики (підрозділ 2.6) і методи, які були застосовані при проведенні статистичного аналізу результатів обстеження хворих (підрозділ 2.7). Застосовані методи є сучасними, відповідають меті та завданням дослідження.

В розділі 3 «Клінічна характеристика обстежених пацієнтів, хворих на бронхіальну астму» представлена клініко-анамнестична характеристика бронхіальної астми у обстежених пацієнтів (підрозділ 3.1) та характеристика клініко-функціональних показників пацієнтів, їх якості життя і прихильності до лікування на момент включення в дослідження (підрозділ 3.2). Кількість обстежених хворих є достатньою для одержання статистично обґрунтованих висновків. Розподіл хворих проведений коректно, із дотриманням необхідних вимог, із урахуванням правил добору груп.

Розділ 4 присвячений дослідженням стану сенсibilізації хворих на БА до алергенів кліщів домашнього пороку та складу акарофауни їх осель. Імунологічне тестування із застосуванням молекулярної діагностики алергії підтвердило провідну роль алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* у розвитку кліщової алергії у хворих на БА, про що свідчило підвищення

показників специфічних IgE до мажорного компоненту алергенів Der p1 понад 0,35 kU/L у 72,2 % обстежених пацієнтів (підрозділ 4.1). Автором також визначено переважання у зразках домашнього порошу осель жителів м. Львова, хворих на БА, чисельну та видову перевагу *Dermatophagoides pteronyssinus* над кліщами *Dermatophagoides farina* та *Tyrophagus longior* (підрозділ 4.2).

У розділі 5 представлені результати аналізу ефективності АСІТ у хворих на БА на підставі даних клінічних показників ефективності та показників функції органів зовнішнього дихання (підрозділ 5.1), моніторингу тригерних чинників бронхіальної астми у обстежених пацієнтів (підрозділ 5.2), динамічної оцінки показників якості життя хворих на БА (підрозділ 5.3) та прихильності хворих на БА до лікування (підрозділ 5.4). Одержані статистично підтверджені результати аналізу цифрових даних дають змогу зробити висновок, що у пацієнтів, які поєднували базисну терапію з АСІТ, був істотно кращий результат загальної контрольованості астми у порівнянні з пацієнтами, що отримували виключно базисну медикаментозну терапію. Також показано, як робота з пацієнтами дає можливість зменшити тригерне навантаження, що сприяло значному покращенню контрольованості БА.

В розділі 6 для одержання даних з порівняльного аналізу ефективності різних методів алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми у підрозділі 6.1 представлені результати моніторингу ефективності різних методів алерген-специфічної імунотерапії БА, які були підтверджені результатами аналізу динамічної оцінки імунологічних критеріїв ефективності АСІТ. Доведена ідентична ефективність сублінгвального та підшкірного методів АСІТ. Показано, що застосування сублінгвального способу проведення АСІТ сприймається пацієнтами краще, що дозволяє досягти вищих показників прихильності до лікування. Підтверджено, що рівні специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів домашнього порошу Der p1 та Der p2 можна вважати імунологічним критерієм оцінки ефективності АСІТ у 72 % - 78 % обстежених.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження представлені на 19 сторінках, стисло, доказово, із порівнянням з даними літературних джерел.

Роботу завершено 5 висновками, які відповідають поставленій меті та завданням дослідження, та 3 практичними рекомендаціями, які є логічним висновком проведених досліджень.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**

Є несуттєві зауваження щодо наявних у роботі стилістичних помилок, що не впливає на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

У ході рецензування роботи виникли запитання, на які хотілося отримати відповіді на офіційному захисті дисертації:

1. Як часто серед відібраних хворих на БА визначалась перехресна алергія до пилоквих та інших видів алергенів? Чи застосовували Ви таким пацієнтам паралельну АСИТ з іншими видами алергенів?

2. Чи застосовували Ви АСИТ з алергенами кліщів домашнього пороку хворим, в крові яких рівні специфічних IgE до мажорних компонентів алергену *Dermatophagoides pteronyssinus* не були підвищеними? Чи спостерігалась в таких хворих краща ефективність терапії з можливістю зменшити дозування базових терапевтичних засобів? Якщо так, чим це можливо пояснити?

3. Чи були хворі, в яких під час проведення АСИТ не визначалось позитивної динаміки рівня специфічних IgG4 до компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus*? Чи спостерігалась в таких хворих краща ефективність терапії з можливістю зменшити дозування базових терапевтичних засобів?

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Таким чином, урахувуючи вищесказане, можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота Беш Олесі Михайлівни «Ефективність алерген-специфічної імунотерапії у лікуванні хворих на бронхіальну астму», у якій вирішується важливе й актуальне наукове завдання сучасної клінічної алергології, а саме – підвищення ефективності лікування хворих на інтермітуючу та персистуючу легку чи середньої важкості бронхіальну астму на підставі введення в терапевтичний комплекс алерген-специфічної імунотерапії алергенами домашнього пороку й оптимізації контролю за перебігом захворювання.

За актуальністю теми, методичним рівнем та обґрунтованістю результатів дослідження, науковою новизною отриманих результатів, теоретичним і практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013р., а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія.

Завідуюча лабораторії клінічної імунології

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»,

д-р мед. наук, ст. наук. співроб.

О. М. Рекалова

