

бх № 16 від 10.09.2018.

**ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
Бездітко Тетяни Василівни на дисертацію  
Корецької Єлени Валеріївни

**Ефективність алерген-специфічної імунотерапії в поєднанні з діалізатом  
лейкоцитів ліофілізованого у хворих на сезонний алергічний риніт  
за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія**

**222- Медицина**

**Актуальність обраної теми.** Останніми роками в сучасній алергології важливе значення, набула проблема пилкової алергії. Згідно останніх літературних даних це пояснюється тим, що у переважної більшості пацієнтів не були використані всі існуючі можливості лікування і моніторування перебігу сезонного алергічного риніту(CAP). Сучасними публікаціями доведено, що використання тільки медикаментозного лікування, яке діє на окремі ланки патогенезу, не завжди запобігає прогресуванню алергічного процесу у хворих на сезонний алергічний риніт. Згідно з Декларацією Європейської академії алергології і клінічної імунології (EAACI, 2011), саме алерген-специфічна імунотерапія (ACIT) визнана єдиним методом медичного втручання, який може суттєво впливати на природний перебіг алергічного процесу і сприяти не лише ефективному полегшенню симптомів алергії, але й запобігати прогресуванню хвороби. В першу чергу це стосується оптимізації специфічної діагностики та лікування хворих. Фінансові наслідки, пов'язані з лікуванням CAP, є істотними. За даними Meltzer E.O., Bukstein D.A. (2011), щорічні прямі витрати на CAP складають від \$ 2 до \$ 5 млрд. Дослідження з огляду медичних витрат, проведені N. Bhattacharyya (2011), свідчать про те, що відвідування клініки і кількість рецептів, заповнених для пацієнтів з CAP, приблизно вдвічі перевищує кількість рецептів, вписаних для пацієнтів без CAP. За підрахунками вітчизняних фахівців, в Україні на лікування алергічних захворювань щорічно витрачається не менше 10 млрд. гривень, причому це витрати, які несуть, в основному, самі пацієнти.

З огляду на це, проблематика дисертаційної роботи Є.В. Корецької є актуальною і надзвичайно важливою. Предметом дослідження дисертації є широкий спектр клінічних, імунологічних показників. Враховуючи, що перебіг та

прогноз САР багато в чому залежить не тільки від ефективності лікування хворих, але і від своєчасної елімінації причинних алергенів або зменшення чутливості до них шляхом проведення АСІТ, дисертантам обґрунтовано обрано напрямок дослідження, спрямований на діагностичну та лікувально-профілактичну тактику. Проведено підвищення ефективності лікування САР шляхом вивчення доцільноти введення в терапевтичний комплекс алерген-специфічної імунотерапії діалізату лейкоцитів ліофілізованого і вдосконалення моніторингового спостереження за перебігом хвороби і лікуванням.

Сучасною тенденцією у медичній науковій та практичній галузях є пошук засобів індивідуалізації лікувально-діагностичних та профілактичних заходів. Одним із логічних підходів до цього є урахування ролі екзогенних та ендогенних впливів у ініціації та розвитку патології. Вищепередне дає підґрунтя стверджувати, що наукова проблема, сформульована в дисертації, є актуальнюю.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робот кафедри професійних хвороб та клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»: «Етіопатогенетичні та клініко-діагностичні особливості ураження бронхолегеневої системи у хворих на вторинний імунодефіцит». (Державний реєстраційний № 0108U011279); «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств та мешканців промислового регіону» (Державний реєстраційний № 0117U004787).

### **Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Зіставлення літературних даних і результатів дисертаційної роботи дозволяють зробити висновок про новизну ряду положень, основним з яких є те, що на підставі поглиблена вивчення клініко-анамнестичних, алергологічних, імунологічних, статистичних методів дослідження вперше отримано цілісне уявлення про ефективність АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ, що позитивно впливає на показники CD4+, CD8+, загальний IgE, загальний IgG,

сприяючи перемиканню імунної відповіді з Th2- на Th1-клітини вже після першого курсу ACIT. До безсумнівних пріоритетів даного дисертаційного дослідження слід віднести те, що здобувач вперше отримав нові наукові дані, що введення ДЛЛ до курсу лікування хворих на САР позитивно впливає на синтез основних цитокінів алергічного запалення (ІЛ-4, ІФН- $\gamma$ ).

Імунологічні дослідження та їх співставлення з клінічним перебігом, сприяє подальшому підбору конкретних шляхів профілактики розвитку ускладнень перебігу САР. Отримані результати розширяють уявлення про вплив алерген-специфічної імунотерапії на клінічний перебіг САР. Кінцевим виходом із проведеної дисертації є клінічно доведена висока ефективність та безпечності проведення ACIT з паралельним застосуванням ДЛЛ. Вже після першого курсу ACIT пилковими алергенами, що значно зменшує інтенсивність клінічної симптоматики (риніту та кон'юнктивіту). Цінним пріоритетним висновком проведення до алергології даного дисертаційного дослідження є визначення показників алерготестування до алергенів пилку мешканців м. Дніпро.

### **Значимість результатів дослідження для науки та практики.**

На основі комплексного дослідження 528 хворих проведено оцінку особливостей перебігу алергологічного риніту і кон'юнктивіту у хворих з сенсибілізацією до пилкових алергенів за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро. дослідження осель хворих. Додаткове призначення ДЛЛ до курсу ACIT пилковими алергенами у хворих на САР, дозволяє вірогідно зменшити у сезон полінації як кількість пацієнтів з наявними проявами загострення сезонного риніту і кон'юнктивіту, так і більше ніж в 2,2 рази знизити інтенсивності вираженості симптомів САР. Це дозволяє рекомендувати призначення ін'єкцій ДЛЛ під час проведення вже першого курсу ACIT пилковими алергенами у хворих на САР.

### **Послідовність викладу і оцінка змісту дисертації.**

Дисертація побудована традиційно, викладена на 175 сторінках, і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал і методи дослідження», розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних

рекомендацій і списку літератури. Список використаних джерел літератури містить 266 найменувань (73 кирилицею, 193 латиницею). Робота ілюстрована 20 таблицями, 11 рисунками.

Форма викладення вступу до дисертації є типовою. У вступі автор обґрунтовано доводить актуальність теми, мету, завдання, наукову новизну та практичне значення роботи, впровадження та апробацію її результатів. Є.В. Корецкая чітко обґрунтувала мету, завдання, наукову новизну та практичне значення дослідження, зазначила зв'язок власної дисертаційної роботи з науково-дослідною роботою кафедри професійних хвороб та клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України». За допомогою аналізу сучасних літературних джерел автор коротко викладає стан проблеми поширеності сезонного алергічного риніту, розкрила особливості алерген-специфічної імунотерапії.

В огляді літератури Є.В. Корецкої проведено аналіз сучасних і достатньо численних джерел літератури, які присвячені вивченю проблеми САР, особливостям методики та контролю АСІТ. В огляді літератури проведена детальна оцінка сучасного стану проблеми, з відображенням недостатньо досліджених питань і обґрунтована необхідність подальшого вивчення їх. Дисертант достатньо глибоко проаналізувала дані з окремих проблемних питань та показала свою наукову ерудицію і вміння критично оцінити суперечливі факти. Інформація, яка викладена в цьому розділі, представлена грамотно, свідчить про добре володіння літературним матеріалом, вмінням аналізувати наукові дані. Наприкінці літературного екскурсу автор чітко сформулював недостатньо вирішенні питання, які пов'язані з відсутністю ефективності у хворих САР.

У розділі "Матеріали та методи дослідження" дисертантом наведена детальна характеристика обстежених ним контингентів хворих на САР, а також застосованих у процесі виконання роботи методів дослідження, специфічної імунотерапії хворих пилковими алергенами впродовж року спостереження. В роботі вивчалась ефективність лікування в 2-х групах хворих в залежності від схем лікування. Особливо цінним є те, що здобувач, аналізує одержані результати

при їх порівняльній оцінці з результатами інших авторів, що відповідає сучасним підходам до аналізу матеріалу з урахуванням доктрини доказової медицини.

У третьому розділі представлено характеристику та оцінку особливостей побутової сенсибілізації до алергенів у хворих на САР. Дисертант показала, що найбільша кількість пацієнтів з найвищим ступенем гіперчутливості виявлена серед осіб з сенсибілізацією до пилку амброзії. Важливим, є представлені показники імунного статусу хворих на САР, які віддзеркалюють важкість імунологічних змін, навіть у стадії ремісії, що проявлялось змінами співвідношення вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів (збільшення CD4+ і CD8+), зниженням вмісту IgG та рівня ІФН- $\gamma$  та підвищення ІЛ-4.

У четвертому розділі дисертації дисертанткою визначен стан клітинної (кількість CD4+, CD8+), гуморальної (рівень імуноглобулінів класів IgG, IgE) ланок імунної системи та цитокінів (ІЛ-4, ІФН- $\gamma$ ) у хворих на САР. Дисертантка показала, що у хворих на САР навіть у стадії ремісії захворювання відзначаються зміни співвідношення вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують CD4+ і CD8+. Рівень ІЛ-4 у половини хворих на САР перевищував норму. Відмічено зниження, порівняно з референтними цифрами, рівня ІФН- $\gamma$ . При цьому 74,0 % пацієнтів також мають підвищення концентрації загального IgE. Рівень IgG в сироватці крові, навпаки, був зниженим і виходив за межі референтного інтервалу.

У п'ятому розділі дисертації знайшли віддзеркалення основні результати проведеної дисертантом ACIT в двох групах обстежених хворих. Автором доведено, що у пацієнтів, які поєднували ACIT з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого (ДЛЛ), був істотно кращий результат у порівнянні з пацієнтами, що отримували виключно ACIT. Отримані дані надали можливість автору встановити найбільш значущі критерії, які необхідно контролювати. Показано, що ACIT з паралельним застосуванням ДЛЛ позитивно впливає на показники CD4+, CD8+, загальний IgE, загальний IgG, сприяючи перемиканню імунної відповіді з Th2- на Th1-клітини вже після першого курсу ACIT. Встановлено більш інтенсивну достовірну зміну активності Th2-клітин під

час проведення парентеральної АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ. Вміст ІЛ-4 в сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування був на 32,0 % нижчим, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» включає обговорення результатів власних досліджень із залученням порівняльного аналізу отриманих даних з результатами, які висвітлені у вітчизняній та зарубіжній літературі. Досить цінним є те, що за всіма суперечливими питаннями автор наводить своє аргументоване бачення проблеми.

Основні результати роботи сформульовані автором у 6 висновках. Вони логічно випливають з результатів проведених досліджень, сформульовані чітко і конкретно, ґрунтуються на цифрових даних. Висновки ще раз підкреслюють значну частоту сенсибілізації за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро у переважної кількості обстежених хворих (73,1 %), ефективність і безпечності методів специфічної імунотерапії та перевагу додатковим застосуванням імуномодулятору ДЛЛ до передсезонного курсу АСІТ пилковими алергенами. Висновки є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням. Закінчується дисертаційна робота формуллюванням конкретних і обґрунтованих практичних рекомендацій, які витікають з результатів проведених автором досліджень. Чіткість формуллювання, простота виконання, дозволяє пропонувати їх до подальшого впровадження в практику охорони здоров'я.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Робота, в цілому, подана як суцільне закінчене наукове дослідження, присвячене підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на САР шляхом вивчення його регіональних особливостей, оптимізації методів лікування, створенню клініко-імунологічних критеріїв оцінки її ефективності та обґрунтування лікування. Під час виконання роботи Є.В Корецькою проведено обстеження 528 мешканців м. Дніпро у 2014-2017 рр., у 104 хворих було виявлено САР, який клінічно проявлявся ринокон'юнктивальним синдромом.

Слід особливо відзначити адекватний меті дослідження методологічний підхід, використання сучасних засобів дослідження, що дозволяє скласти розгорнute уявлення про особливості пилкової алергії м. Дніпро, хворих на САР.

Усі результати дослідження, занесені в базу даних, спеціально створену відповідно до задач досліджень. Обробку результатів проведено за допомогою ліцензійних програмних продуктів на персональному комп'ютері. У цілому методологічний підхід є коректним та дозволив автору сформулювати висновки та практичні рекомендації, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень, достатньо аргументовані і доведені.

Таким чином, достатня кількість обстежених хворих, сучасні методи дослідження та статистичної обробки дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки та запропоновані автором практичні рекомендації обґрунтованими і вірогідними.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Автором за темою дисертаційного дослідження опубліковано 6 наукових праць, з них 5 статей в спеціалізованих фахових виданнях, в т. ч. 2 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз (з них 1 – в іноземному спеціалізованому фаховому журналі); 1 тези конференції.

В опублікованих роботах здобувача повною мірою представлені основні положення і результати дисертаційної роботи.

Автореферат дисертації повністю відображає її зміст. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації. Суттєвих зауважень до нього немає. Публікації за темою дисертації дозволяють ознайомитись з результатами роботи як лікарям-алергологам.

#### **Впровадження отриманих результатів і рекомендацій щодо їх використання.**

Результати дисертації, впроваджені в практичну роботу алергологічного відділення комунального закладу «Дніпровська КОШМД ДМР», Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології

ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київського міського алергологічного центру, а також у навчальний процес на кафедрі професійних хвороб та клінічної імунології Державного Закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства Охорони Здоров'я України».

### **Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації.**

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає, хоча в тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки, певні стилістичні і пунктуаційні неточності. Однак такі недоліки зустрічаються практично в кожній дисертації, але вони не мають принципового значення і не знижують цінності роботи.

Під час захисту бажано отримати відповіді на такі питання:

1. Чим Ви обґрунтуете адекватність запропонованих досліджень IФН-у та IgG?
2. В які конкретні строки необхідно починати введення ДЛЛ і яким хворим не показано введення ДЛЛ (протипоказання)?
3. Які імунологічні показники Ви будете рекомендувати для проведення контролю за АСІТ з додаванням ДЛЛ?
4. У ваших хворих виявлена висока полісенсібілізація, які дослідження Ви проводили для уточненні перехресної реакції у цих хворих?

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.**

Результати дисертаційного дослідження, розроблені способи діагностики, лікування, диспансерного нагляду дозволяють впроваджувати результати до практичної роботи лікарів-алергологів.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів" та обраній спеціальності.**

Дисертаційна робота за своєю актуальністю, теоретичним і практичним значенням, новизною та отриманим результатам відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 щодо дисертацій на здобуття

наукового ступеня кандидата наук. Дисертація відповідає формулі та напрямкам досліджень згідно паспорту спеціальності 14.01.29 – клінічна алергологія.

**Висновок.** Дисертаційна робота Єлени Валеріївни Корецької за темою: «Ефективність алерген-специфічної імунотерапії в поєднанні з діалізом лейкоцитів ліофілізованого у хворих на сезонний алергічний риніт» є закінченою самостійною науково-дослідною роботою, у якій сформульовані і науково обґрунтовані розробки, що стосуються обґрунтування підходів до вибору методів, тривалості проведення, клінічної ефективності ACIT у хворих на САР. Результати проведених здобувачем досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.29 – клінічна алергологія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01. Дисертація відкриває нові перспективи й обґрунтування для профілактики САР, що дозволить підвищити ефективність профілактичних і лікувальних заходів для цієї категорії хворих. Отримані результати, безсумнівно, є новими у вивченні даної проблеми і мають важливе практичне значення.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною отриманих даних і їх практичною значимістю розглянута дисертаційна робота відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.13. а її автор – Корецкая Елена Валеріївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.29 – клінічна алергологія.

Професор кафедри  
пропедевтики внутрішньої медицини №2  
та медсестринства Харківського національного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



Т.В. Бездітко