

Ex N14 р від 10.09.2020.

1

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Кайдашева Ігоря Петровича на дисертацію

Корецкої 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. В останні роки алергічні захворювання (АЗ) внаслідок вкрай високої їх розповсюдженості серед населення остаточно стали глобальною проблемою людства і складають велику медичну та соціальну проблему пандемічних масштабів. Серед цих захворювань не останнє місце посідає сезонний алергічний риніт (САР). Міжнародне керівництво ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) доводить — наявність алергічного риніту вливає не тільки на перебіг супутньої астми, але й на перебіг іншої соматичної патології. Дане захворювання все частіше набуває тяжкого перебігу, уражає найбільш працездатний прошарок населення – 20-40 років, суттєво знижує якість життя хворих, їх працездатність, здатність до навчання, відпочинку і у 40-70% випадків трансформується в бронхіальну астму. Оскільки ефективність лікування хворих на САР в значному ступені залежить від своєчасного усунення контакту з причинно-значущим алергеном або зменшенні чутливості до нього, тому питання специфічної діагностики та алерген-специфічної імунотерапії (ACIT) набуває надзвичайно важливого значення, що було особливо підкреслено у документі «Європейська декларація з імунотерапії»[Busquet J. et al., 2017-2020]. Незважаючи на досягнуті останнім часом успіхи сучасної алергології, пошук нових підходів до оптимізації лікування САР залишається актуальним .

Виходячи з цього, робота Є.В. Корецкої, яка присвячена підвищенню ефективності ACIT шляхом додаткового призначення діалізату лейкоцитів ліофілізованого, є актуальною.

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

Отримані нові дані методом шкірного тестування щодо сенсибілізації до алергенів пилку мешканців м. Дніпро. Встановлено, що провідними алергенами, до яких було виявлено сенсибілізацію у переважної більшості хворих на САР, були алергени пилку амброзії – 89,4 % випадки, соняшнику – 76,9 %, полину – 68,3 %, циклахени – 63,5 %. Встановлено, що у переважної більшості хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі у 26,9 % – до 5 пилкових алергенів. Сенсибілізацію до 1 виду алергенів виявлено лише у 7,7 % обстежених, до 2-х – у 4,8 %. Слід відзначити, що у 6,7 % пацієнтів виявлено сенсибілізацію до 10 і більше алергенів.

Вперше в Україні встановлено, що після проведення ACIT пилковими алергенами з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів достовірно зменшилася як кількість пацієнтів з проявами риніту і кон'юнктивіту, так і більш ніж в 2,2 рази знизилася інтенсивність вираженості симптомів. Інтегральна оцінка вираженості симптомів САР зменшилась в 2,8 рази (з $10,1 \pm 0,3$ до $3,7 \pm 0,2$ бали).

Отримані нові дані щодо активності імуномодуляторів при проведенні алерген-специфічної імунотерапії: діалізат лейкоцитів впливає на показники CD4⁺, CD8⁺, загальний IgE, загальний IgG. Автор припускає, що діалізат лейкоцитів сприяє перемиканню імунної відповіді з Th2- на Th1-клітини вже після першого курсу ACIT, що підтверджується тим, що вміст ІЛ-4 в сироватці

крові пацієнтів основної групи після лікування був на 32,0 % нижчим, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Підтверджені дані літератури про більш інтенсивну достовірну зміну активності Th2-клітин під час проведення парентеральної ACIT.

В процесі виконання дисертаційного дослідження автором отримані нові дані, що включення діалізату лейкоцитів до курсу лікування хворих на САР позитивно впливає на синтез цитокінів: відбувається активація Th1-відповіді, що підтверджується достовірним збільшенням продукції ІФН- γ та зміни Th2-відповіді, що проявляється істотним зниженням вмісту в сироватці крові ІЛ-4.

Значимість результатів дослідження для науки та практики. Отримані важливі практичні результати що додаткове призначення діалізату лейкоцитів до курсу ACIT пилковими алергенами у хворих на сезонний атопічний риніт, 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 риніту. Це дозволяє рекомендувати призначення ін'єкцій ДЛЛ під час проведення вже першого курсу ACIT пилковими алергенами у хворих на САР.

Теоретичне значення має можливість ефективної додаткової імуномодуляції при специфічній імунотерапії. Одним з шляхів такої модуляції може бути вплив на співвідношення T1 та T2 імунної відповіді.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну діяльність алергологічного відділення комунального закладу «Дніпровська КОШМД ДМР», Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології імені 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». Отже результати дисертаційного дослідження впроваджені достатньо.

Послідовність викладу і оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота Корецької Єлени Валеріївни є завершеною науковою роботою обсягом 175 сторінок друкованого тексту 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 обґрунтована актуальність теми та необхідність проведення даного дослідження, чітко сформульовані мета та конкретні завдання, визначені об'єкт та предмет дослідження, відображені наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведені дані про їх впровадження і апробацію, відображені особистий внесок здобувача при виконанні роботи.

В огляді літератури автор висвітлив сучасні уявлення про САР, погляд на патогенетичні особливості перебігу захворювання та особливості методики та контролю АСІТ. В огляді літератури проведена детальна оцінка сучасного стану проблеми, з відображенням недостатньо досліджених питань і обґрунтована необхідність подальшого вивчення їх. Підкреслений напрямок лікування алергічного риніту із застосуванням імуномодулюючих препаратів. Огляд літератури чітко обґрунтуетоє доцільність обраного напрямку досліджень.

Разом із тим, розділ має *зайве подрібнення на підрозділи та містить зайву кількість широковідомої інформації, наприклад, класифікація алергічного риніту та методів його діагностики і лікування. Зустрічаються поодинокі орфографічні помилки.*

У розділі *матеріали і методи дослідження* приведено дані стосовно формування груп обстежених хворих, наведено дизайн дослідження, зокрема критерії включення та виключення пацієнтів з дослідження, оцінки результатів лікування. Варто відзначити, що в даному розділі ретельно описані методики клінічного, інструментального, лабораторного обстеження пацієнтів, що є

сучасними та адекватними меті і завданням дисертаційної роботи; методи статистичної обробки достатні для оцінки та аналізу отриманих результатів.

Зауваження до розділу: Автором застосована методика оцінювання симптомів риніту за Адо, в той же час розроблено багато сучасних опитувальників для оцінки як перебігу риніту та якості життя, які є загальновизнаними і широко застосовуються в подібних дослідженнях.

У третьому розділі дисертанткою приведена клінічна характеристика сформованих груп пацієнтів, детально проаналізовано особливості пилкової сенсибілізації до алергенів у хворих на САР у м. Дніпро. Дисертантка показала, що найбільша кількість пацієнтів з найвищим ступенем гіперчутливості виявлена серед осіб з сенсибілізацією до пилку амброзії. Представлені показники імунного статусу хворих САР, відзначенні зміни співвідношення змісту субпопуляцій Т-лімфоцитів (збільшення CD4 + і CD8 +), зниження вмісту IgG і рівня ІФН- γ і підвищення ІЛ-4.

Зауваження до розділу: Виникає питання щодо високого рівня сенсибілізації до пилка соняшника, який має низьку алергизуючу здатність. Це питання потребує подальшого пояснення.

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- γ) у хворих на САР. Продемонстровано, що у хворих на САР навіть у стадії ремісії захворювання відзначаються зміни співвідношення вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують CD4 $^{+}$ і CD8 $^{+}$ рецептори – незначне збільшення CD4 $^{+}$, і помірно збільшений вміст CD8 $^{+}$. 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. Також відмічено зниження, порівняно з референтними цифрами, рівня ІФН- γ та підвищення концентрації ІЛ-4.

Зауваження до розділу: Незначне збільшення CD4 $^{+}$, і помірно збільшений вміст CD8 $^{+}$, до якого привертає увагу автор, на наш погляд не має значного

клінічного значення. Крім того, цей розділ має всього 4 сторінки і міг бути частиною розділу 3.

У п'ятому розділі наведена динаміка показників CD4+, CD8+, загального IgE, загального IgG, ІФН-γ і ІЛ-4. Доведено, що у пацієнтів, які поєднували АСІТ з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів, був достовірно кращий результат у порівнянні з пацієнтами, що отримували виключно АСІТ. Отримані дані надали можливість автору встановити провідні критерії, які необхідно контролювати. Показано, що АСІТ з паралельним застосуванням діалізату позитивно впливає на показники CD4+, CD8+, загальний IgE, загальний IgG вже після першого курсу АСІТ.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», автор послідовно подає інтерпретацію та змістовний аналіз даних проведених відповідних досліджень та отриманих результатів з урахуванням літературних даних, чітко відображає сучасний рівень проведених досліджень, їх наукову новизну та практичну цінність. 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.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням в роботі, логічно витікають з проаналізованого фактичного матеріалу, обґрунтовані, чітко сформульовані і мають безперечну наукову та практичну цінність.

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

Дисертаційна робота Корецької Є.В. виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі. Дизайн дослідження та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати достовірні результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними

щодо поставленої мети та завдань. Верифікація діагнозів та призначення лікування здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів. Проведений статистичний аналіз відповідає первинній документації, що забезпечує достовірність результатів. Цифровий матеріал повністю базується на фактичних даних. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації науково обґрунтовані, чітко сформульовані, є логічним підсумком отриманих результатів.

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 наукометрических 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, та імунологам.

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 змісту і оформлення дисертації та автореферату.

У дисертаційній роботі та авторефераті зустрічаються поодинокі стилістичні та друкарські помилки, але ці недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Під час докладного вивчення дисертаційної роботи виникли наступні дискусійні питання:

1. Чим обумовлена висока поширеність сенсибілізації до пилку соняшника в дослідженні? Існують дані щодо низького ступеня сенсибілізації до даного алергену.
2. Чи не пов'язана висока кількість полісенсибілізованих пацієнтів у дослідженні з перехресною реактивністю діагностичних препаратів у прік-тестах?
3. Яку загальну дозу лікувальних алергенів отримували пацієнти до початку лікування в разі моно- та полісенсибілізації?
4. Чи впливала наявність моно- чи полісенсибілізації на ступень порушень імунологічних показників?
5. Як відрізнялися результати ACIT у пацієнтів з моно- та полісенсибілізацією? Як використання діалізату впливало на результати ACIT у паких пацієнтів?

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 діалізатом лейкоцитів ліофілізованого у хворих на сезонний алергічний риніт» є закінченою самостійною науково-дослідною роботою, у якій сформульовані і науково обґрунтовані розробки, що дають нове вирішення важливого завдання клінічної алергології — підвищення ефективності алерген-специфічної імунотерапії у хворих на сезонний алергічний риніт за допомогою додаткового використання імуномодуляторів.

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.

Проректор з наукової роботи,
професор кафедри
внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією
Української медичної стоматологічної академії»
доктор медичних наук, професор

I.P. Кайдашев

