

Вх 01 від 11.01.21р.

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Курченка А. І. на дисертацію Богомолова Артемія Євгенійовича на тему: «Оптимізація специфічної алергологічної діагностики бронхіальної астми та алергічного риніту», що подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія (222 – медицина)

Актуальність вибраної теми дисертації.

В останні роки в усіх країнах світу відзначається суттєве зростання поширеності алергічних захворювань, особливо бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту (АР). Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні алергічної патології, на жаль, до цих пір існують проблеми її гіпо-, рідше гіпердіагностики, несвоєчасне виявлення відповідних пацієнтів, що сприяє прогресуванню алергічних захворювань, розвитку їх ускладнень, коморбідності, недостатній ефективності лікування, значним соціально-економічним витратам з боку пацієнтів та суспільства в цілому.

Важливе місце в діагностиці БА та АР традиційно займають специфічні методи алергодіагностики, які дозволяють визначити профіль сенсibilізації пацієнта до певних алергенів. Але в сучасній алергології існує проблема відсутності єдиних регламентованих підходів до стандартизації тих чи інших методів специфічної алергодіагностики, а також алергенів, відповідних алгоритмів обстеження пацієнтів, що знижує можливості алергологічної діагностики, збільшує економічні витрати на обстеження відповідних категорій хворих, призводить до несвоєчасної діагностики алергопатології, утруднює вибір певних алергенів для проведення алерген-специфічної імунотерапії, знижує її ефективність тощо.

У зв'язку з цим потребує подальшого удосконалення специфічна алергологічна діагностика БА та АР, яку можна здійснити шляхом аналізу компонентів екстрактів діагностичних алергенів, визначення їх регіональних відмінностей, оптимізації оцінки результатів шкірних прик-тестів з алергенами,

визначення переваг та недоліків різних методів визначення сенсibilізації до алергенів, оптимізації підходів до визначення профілю сенсibilізації у відповідних категорій пацієнтів.

Отже, обраний дисертантом напрямок наукового дослідження слід вважати перспективним, оскільки він дозволяє підвищити ефективність як діагностики, так і лікування пацієнтів з БА та АР.

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

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Удосконалити, апробувати нові форми алергенів для місцевої специфічної імунотерапії алергічних захворювань (пероральні, назальні) і запровадити їх у практику» (номер державної реєстрації 0100U0004687).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

В процесі виконання дисертаційного дослідження автором отримані нові наукові дані складу компонентів діагностичних алергенів, в яких визначається в різній кількості наявність мажорних молекул алергенів, а також неалергенних баластних білків. Також ним вперше визначено різноманітність складу мажорних та мінорних компонентів алергену пилку берези з різних регіонів України, що слід враховувати при проведенні специфічної алергодіагностики та імунотерапії.

Дисертантом також доповнені наукові положення в напрямку удосконалення діагностики результатів шкірного тестування з алергенами у хворих на БА та АР шляхом використання методу термографії, який дає можливість об'єктивізувати цей спосіб діагностики гіперчутливості до алергенів.

Автором встановлені важливі дані щодо різниці в результатах шкірного та лабораторного тестування з алергенами різних виробників та при використанні імуноблотів різного виробництва, що додатково підкреслює необхідність впровадження стандартизації існуючих екстрактів алергенів та вибору методів лабораторної алергодіагностики з різними групами алергенів.

Дисертантом вперше розроблено оригінальні алгоритми дій лікаря за підозри у пацієнта з АР та БА гіперчутливості до різних груп алергенів, що дозволяє оптимізувати специфічну алергологічну діагностику алергопатології.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Наукові дані, що одержані дисертантом, дають можливість поглибити уявлення про сучасні можливості специфічної алергологічної діагностики респіраторних алергічних захворювань, зокрема БА та АР, дають можливість лікарям різного фаху покращити обстеження відповідних категорій пацієнтів, підвищити ефективність їх лікування шляхом раціонального проведення в подальшому їм алерген-специфічної імунотерапії.

На основі одержаних автором результатів дослідження компонентного складу екстрактів алергенів обґрунтована необхідність впровадження в реальну практику стандартизації компонентного складу алергенів різних груп з обов'язковим кількісним визначенням вмісту в них мажорних білкових компонентів, а також неалергенних баластних білків, що дозволить значно покращити діагностичні параметри діагностичних та лікувальних алергенів.

Автором також встановлено, що у зв'язку з відсутністю єдиного підходу до процесу стандартизації екстрактів діагностичних та лікувальних алергенів на даний час існує проблема різноманіття компонентного складу екстрактів алергенів різного виробництва, що суттєво впливає на результати специфічної алергологічної діагностики та імунотерапії.

На оцінку результатів шкірного тестування з алергенами можуть впливати суб'єктивні фактори, для усунення впливу яких автором рекомендується доповнити традиційний візуальний метод оцінювання результатів прик-тесту з

алергенами використанням медичної термографії, яка здатна підвищити об'єктивність оцінки даних шкірного тестування.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що автором отримані важливі дані щодо доцільності оптимізації існуючих методів специфічної алергологічної діагностики, які стосуються необхідності впровадження процедури стандартизації екстрактів різних груп алергенів різних виробників з кількісним визначенням вмісту в них основних мажорних компонентів та баластних білків, кількість яких має бути мінімальною. Це може дозволити, при умові розробки внутрішніх стандартів виробництва, значно покращити діагностичні параметри екстрактів діагностичних та лікувальних алергенів.

Дисертантом відзначено, що внаслідок відсутності єдиних підходів до стандартизації екстрактів алергенів, вони мають різний компонентний склад у різних виробників, що слід враховувати при проведенні специфічної алергодіагностики методом шкірного прик-тесту, використовуючи при проведенні повторного обстеження та виборі препаратів алергенів для імунотерапії екстракти саме тих виробників, алергенами яких проволосся попереднє тестування.

Автором запропоновано при проведенні оцінювання результатів шкірного тестування з алергенами доповнювати традиційну візуальну оцінку даних використанням медичної термографії, що дає можливість отримати більш точні результати вимірювання діаметру папули та збільшити об'єктивність оцінки даних шкірного тестування.

Дисертантом розроблені оригінальні конкретні алгоритми удосконалення специфічної алергологічної діагностики БА та АР при сенсibilізації пацієнтів до різних груп алергенів, що дозволяє скоротити маршрут обстеження пацієнтів з підозрою на БА та АР, сприяє своєчасній діагностиці респіраторних алергічних

захворювань, вибору в подальшому методів алерген-специфічної імунотерапії, проведенню елімінаційних заходів тощо.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність ТОВ «Алергоцентр – КПШ», ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост»», ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», КНП «Київська міська клінічна лікарня №8», ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», а також у навчальний процес кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Зміст та побудова дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи викладено на 353 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 107 таблицями, 79 рисунками. Вона має класичну структуру і складається із вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних 278 літературних джерел, з них 22 – вітчизняні та 256 – іноземні.

«Вступ» написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чітке уявлення про невирішені питання щодо специфічної алергодіагностики БА та АР. У «Вступі» обґрунтована актуальність роботи, чітко наведені її мета, задачі, об'єкт, предмет дослідження, наукова новизна, практичне значення роботи, впровадження результатів дослідження в практику, доповіді й публікації по матеріалам дисертації.

Розділ 1-й «Огляд літератури» складається з 4 підрозділів, які відповідають основним напрямкам особистих досліджень автора. Огляд літератури надає уявлення про актуальність проблеми БА та АР, методи діагностики сенсibiliзації до інгаляційних алергенів, їх переваги та недоліки. При його написанні автором використано сучасні літературні джерела

інформації. Важливо, що аналіз літературних даних обґрунтовує актуальність обраного автором напрямку дослідження.

В 2-му розділі традиційно наведені необхідні матеріали про клінічну характеристику хворих, методи їх обстеження, статистичну обробку одержаних результатів. В процесі виконання дисертаційної роботи обстежено достатню (148 осіб) кількість пацієнтів з БА та АР. Слід відзначити, що автором в роботі використані сучасні та адекватні завданням дослідження методи обстеження пацієнтів, стандартизовані та інформативні методи статистичної обробки результатів дослідження, що дозволило провести повноцінний аналіз і статистичну обробку одержаних даних, а також розробити алгоритми оптимізації обстеження пацієнтів з БА та АР при підозрі насенсибілізацію до різних груп алергенів.

В 3-му розділі дисертантом наведені цікаві дані щодо визначення компонентного складу регіональних діагностичних алергенів. Він складається з 4 підрозділів та присвячений аналізу компонентного складу алергенів різних груп, гіперчутливість до яких є притаманною розвитку БА та АР. В ньому автором визначений компонентний склад мажорних та мінорних алергенів, що дає змогу поставити питання про стандартизацію препаратів алергенів не лише для алергодіагностики, але й для лікування ними пацієнтів, враховуючи можливість виключення з діагностичної субстанції баластних неалергенних компонентів.

4-й розділ роботи містить важливі дані відносно порівняння результатів шкірного тестування екстрактами кліщових алергенів вітчизняного та закордонного шляхом використання традиційного методу візуалізації результатів та доповнення його виконанням термографічної оцінки результатів тестування, що дозволяє зменшити суб'єктивізм оцінювання результатів тестування, оскільки це має важливе значення не лише для специфічної алергодіагностики, але й для специфічної імунотерапії пацієнтів з БА та АР.

В 5-му розділі автор визначив найбільш актуальні проблеми погодження та розходження результатів специфічного алергологічного тестування пацієнтів з

БА та АР при використанні різних шкірних та лабораторних методів тестування з алергенами у пацієнтів з АР та БА. В результаті проведених досліджень автором доведено, що для певних алергенів погодженість між результатами не є задовільною через систематичне розходження результатів та наявність хибнонегативних або хибнопозитивних результатів, що вимагає оптимізації існуючих методів специфічної алергодіагностики..

В 6-му розділі автор детально проаналізував параметри діагностичної значимості різних методів діагностики гіперчутливості до алергенів у осіб з БА та АР. Цей розділ присвячений аналізу результатів проведеного дисертантом дослідження діагностичної цінності визначення сенсibilізації до різних груп алергенів за допомогою шкірного та лабораторного тестування з різними групами інгаляційних алергенів. При цьому дисертантом проаналізовані показники чутливості, специфічності, діагностичної цінності шкірного тестування, методу каліброваного та некаліброваного імуноблотів з алергенами та доведено, що загальна точність за окремими групами алергенів у каліброваного імуноблоту вища, ніж у некаліброваного.

В 7-му розділі автор обґрунтував доцільність проведення порівняння діагностичних параметрів імуноблоту та компонентного тестування з алергенами у пацієнтів з БА та АР. Проведене дисертантом дослідження параметрів імуноблоту та компонентного тестування для визначення сенсibilізації до різних груп алергенів дало можливість відзначити, що метод імуноблоту поступається мультикомпонентному тестуванню, так як найбільша кількість зареєстрованих неспівпадінь дає псевдонегативними, а тому це може нести негативні наслідки для тактики подальшого ведення пацієнтів з БА та АР, якщо будуть лікарі орієнтуватися лише на результати обстеження пацієнтів лише за допомогою методу імуноблоту.

В розділі 8 автором на підставі результатів, одержаних в попередніх розділах роботи, розроблений оригінальний діагностичний алгоритм дій лікаря за підозри на наявність у осіб з БА та АР сенсibilізації до алергенів кліщової,

епідермальної, пилкової та грибкової груп, що дозволяє скоротити маршрут пацієнтів та отримати скорочення витрат на їх обстеження та лікування.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження» містить змістовний аналіз даних відповідних досліджень та отриманих при цьому результатів, а також свідчить про вирішення важливої для клінічної алергології проблеми – підвищення ефективності специфічної алергодіагностики пацієнтів з БА та АР. Базуючись на результатах власних досліджень, здобувач проводить аналіз отриманих даних, оцінює власні результати, підкреслюючи отримані особисто ним нові, практично значущі для науки та практичної охорони здоров'я результати. Цей розділ написаний у дискусійному аспекті та містить найсуттєвіші результати роботи, підкреслює комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Обговорення результатів власних досліджень підтверджує новизну і важливість проведених досліджень та отриманих автором результатів.

Висновки дисертації (їх 9) та практичні рекомендації (їх 6) відповідають поставленим завданням роботи, випливають із її матеріалів і результатів, обґрунтовані, чітко сформульовані та містять нові важливі науково-практичні положення.

Перелік літературних джерел оформлений згідно стандарту і нараховує 278 найменувань, з яких 256 – іноземні.

Представлено 2 додатки, які оформлені згідно існуючих вимог, що дає змогу детально ознайомитися з методиками дослідження та результатами їх інтерпретації, друкованими працями та результатами впроваджень здобувача, що полегшує загальне сприйняття матеріалу.

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

Дисертаційна робота Богомолова А. Є. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі є обґрунтованими та

достовірними, оскільки отримані у дослідженні, яке включило 148 пацієнтів з БА та АР, сенсibilізованих до різних груп алергенів. Методи досліджень, які застосовані в роботі, є стандартизованими, інформативними та відповідають поставленій меті і завданням роботи. Верифікація діагнозів та призначення лікування хворим здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів.

Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Первинна документація оформлена згідно з існуючими вимогами, змістовна і повністю підтверджує отримані автором результати роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 28 наукових праць, з них 23 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (серед них 15 – одноосібних, 13 – у співавторстві, 1 – в наукометричних базах Scopus, WoS, 6 – в закордонних виданнях), 5 тез в збірниках матеріалів з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій.

Основні положення роботи висвітлені на традиційній науково-практичній конференції алергологів України „Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань” (м. Вінниця, 2014), міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань» (м. Київ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку» (м. Київ, 2015), Щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Амстердам, Нідерланди, 2015), Щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Лондон, Велика Британія, 2016), III Національному конгресі з імунології, алергології та імуноореабілітації, присвяченому 50-річчю створення алергічної служби у Дніпропетровській області (м. Дніпро, 2018), традиційній науково-практичній конференції

алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Вінниця, 2018), науково-практичній конференції «Практичні аспекти та актуальні питання алергології» (м. Вінниця, 2019), науковій конференції «Кейс-орієнтована алергошкола Doctor Thinking: Allergy Case Medicine» (м. Вінниця, 2019), науково-практичній конференції «Актуальні питання респіраторної патології» (м. Луцьк, 2019), IV З'їзді лікарів – алергологів України (м. Вінниця, 2019), науково-практичній конференції «Сучасні питання алергології» (м. Дніпро, 2019), Щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Лісабон, Португалія, 2019), Щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Лондон, Велика Британія, 2020).

Автореферат містить всі основні положення дисертаційної роботи, що свідчить на користь повноти викладення в ньому матеріалів дослідження.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу А. Є. Богомолова в цілому, слід відмітити, що в роботі наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки.

У дисертаційній роботі зустрічаються повтори окремих положень, що тим не менше не зменшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи та стилю її викладення.

В порядку дискусії бажано було б отримати від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. Чи існують принципові відмінності в молекулярному складі алергенів отриманих з різних регіонів України та чи проводилося порівняння цих показників з європейської панеллю?
2. Наскільки по вашим уявленням буде клінічно ефективна проведена специфічна імунотерапія в залежності від обраного алергену, виробленого з урахуванням регіональних особливостей України в порівнянні з алергенами, що використовуються в Європі?

Загалом дані зауваження несуттєві і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи. Поставлені запитання та зроблені зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи, не носять принципового характеру і не знижують загального значення одержаних дисертантом результатів.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність алергологічних, пульмонологічних, оториноларингологічних, терапевтичних закладів з метою удосконалення специфічної алергодіагностики бронхіальної астми та алергічного риніту, вибору раціонального підходу до подальшого ведення відповідних категорій пацієнтів. Матеріали дисертації можуть бути використані у процесі навчання студентів та лікарів-інтернів на кафедрах клінічної імунології, алергології, пульмонології, оториноларингології.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Богомолова Артемія Євгенійовича «Оптимізація специфічної алергологічної діагностики бронхіальної астми та алергічного риніту», яка виконана під науковим консультуванням доктора медичних наук, професора Зайкова Сергія Вікторовича, є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої проблеми клінічної алергології – удосконалення специфічної алергологічної діагностики БА та АР шляхом оцінки компонентного складу екстрактів діагностичних алергенів різних груп, визначення їх регіональних особливостей, аналізу результатів застосування екстрактів алергенів різних виробників, впровадження в практику медичної термографії для об'єктивізації оцінки шкірного тестування з алергенами методом прик-тесту, проведення порівняльного дослідження різних методів визначення сенсibiliзації до алергенів, комплексного клінічного та лабораторного аналізу діагностичної значущості екстрактів різних груп

алергенів оптимізації підходів до визначення профілю сенсibilізації у відповідних категорій пацієнтів.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Матеріали дисертації широко опубліковані в науковій пресі та апробовані.

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.29 – клінічна алергологія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням дисертаційна робота А. Є. Богомолова відповідає вимогам п. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо докторських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри клінічної імунології та алергології
з секцією медичної генетики Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

А. І. Курченко

