

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Богомолова Артемія Євгенійовича “Оптимізація специфічної алергологічної діагностики бронхіальної астми та алергічного риніту”, подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія

Актуальність теми дослідження. Алергічна патологія - глобальна медико-соціальна проблема у всьому світі. Поширеність її зростає з кожним роком і, за даними епідеміологічних міжнародних досліджень за останні роки набула пандемічних масштабів (Bousquet J., 2019). Погрозливою залишається ситуація з захворюваністю на бронхіальну астму (БА) та алергічний риніт (АР).

Атопічна бронхіальна астма (БА) та алергічний риніт (АР) є класичними IgE-опосередкованими захворюваннями, при яких визначення алергічних тригерних чинників за допомогою методів специфічної алергологічної діагностики є дуже важливим оскільки дозволяє раціонально призначити не тільки елімінаційні заходи, а й алерген-специфічну імунотерапію, що позитивно впливає на перебіг даної патології.

Однак, в теперішній час залишається не вирішеними ряд проблем, які пов'язані з якістю алергенних екстрактів та їх стандартизацією, чутливістю методів в залежності від профілю сенсibiliзації хворих. Крім того, існування поряд з «in vivo» різноманіття лабораторних («in vitro») методів алергологічної діагностики значно утруднюють не тільки вибір найбільш чутливого метода, а й інтерпретацію отриманих результатів дослідження з урахуванням переваг та недоліків останніх.

Відомо, що за останні 40 років специфічні методи діагностики в алергології пройшли еволюційний шлях від традиційного шкірного тестування з екстрактами алергенів методом прик-тесту до мультиплексних компонентних методів, які

дозволяють визначити специфічні IgE до окремих мажорних та мінорних компонентів алергенів. Це полегшує розуміння алергологами різних паттернів сенсibilізації у пацієнтів, дозволяє визначити можливі перехресні алергічні реакції та прогнозувати ефективність алерген-специфічної імунотерапії.

Незважаючи на існуючий міжнародний консенсус з молекулярної алергодіагностики (Giorgio Walter Canonica та співавт., 2013; Ignacio J. Ansotegui, Giovanni Melioli, Giorgio Walter Canonica та співавт., 2020), в якому даний метод розглядається як «третья лінія» діагностичних методів, в науковій літературі більшість закордонних експертів підтримують і протилежний підхід, так званий «U»- підхід.

Враховуючи існуючу недосконалість у вирішенні даної проблеми, дисертаційну роботу Богомолова Артемія Євгенійовича, яка мала на меті підвищити ефективність специфічної алергодіагностики БА та АР на підставі визначення персоніфікованої тактики діагностичних заходів в залежності від сенсibilізації хворих шляхом вивчення компонентного аналізу алергенної сировини пилку з різних регіонів України та вітчизняних екстрактів діагностичних алергенів, параметрів діагностичної значущості лабораторних методів із застосуванням екстрактів алергенів, імуноблоту та мультиплексного компонентного тестування, можна вважати актуальною та своєчасною.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії з курсом 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 (№ державної реєстрації 0100U0004687). Здобувач був співвиконавцем зазначеної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше отримано наукові дані щодо компонентного складу екстрактів діагностичних алергенів вітчизняного виробництва, їх електрофореграм та

спектрограм. Доведено наявність основних мажорних компонентів в екстрактах більшості алергенів, окрім алергену шерсті вівці, пір'я подушки та тонконого лучного. Визначено присутність неалергенних баластних білків в діагностичних алергенах шерсті собак, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, берези, вільхи, жита, костриці, соняшника, пажитниці, кукурудзи, грястиці, що негативно впливає на коректність результатів шкірної алергодіагностики.

Вперше встановлено особливості алергенного білкового складу пилку берези різних регіонів України. Встановлено, що експресія «мажорного» білку берези Bet v1 в зразках пилку відрізняється, а «мінорні» компоненти присутні в різних комбінаціях.

На підставі порівняльного аналізу візуального та термографічного вимірювання результатів прик-тесту з діагностичними екстрактами алергенів вперше обґрунтовано доцільність використання медичного тепловізору UlirVisionTI-120, що сприяло об'єктивізації оцінки шкірного алерготестування.

Отримано додаткові наукові дані щодо наявності систематичних розбіжностей між результатами шкірного прик тестування з середньою різницею між вимірами в 1,2 мм при використанні алергенів кліщової групи різних виробників, що підтвердило існуючу проблему якості алергенних екстрактів та їх стандартизації.

Отримало подальший розвиток питання конкордантності різних методів специфічної алергодіагностики. Встановлено, що визначення сенсibilізації до алергенів різних груп із використанням каліброваного та некаліброваного імуноблоту при порівнянні їх результатів з даними шкірного прик тестування у хворих з atopічною БА та AP демонструє різну діагностичну значимість, а при порівнянні методів імуноблоту та молекулярного мультикомпонентного тесту ISAC—різну чутливість та специфічність.

Науково обґрунтовано та розроблено диференційовані алгоритми специфічної алергодіагностики у хворих з atopічною БА та AP в залежності від очікуваної сенсibilізації до різних груп алергенів.

Практичне значення одержаних результатів.

Для підвищення ефективності специфічної алергодіагностики методом шкірного прик-тесту запропоновано включення в процедуру стандартизації екстрактів діагностичних алергенів аналізу їх компонентного складу, для об'єктивізації оцінки результатів тестування – використання термографічного вимірювання.

Для моніторингу результатів шкірного тестування методом прик-тесту у хворих з atopічною БА та АР, первинне і повторне обстеження яких здійснюється екстрактами різних виробників доведено доцільність лише якісного порівняльного аналізу.

Для удосконалення надання медичної допомоги хворим з atopічною БА та АР розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я алгоритми діагностичного пошуку причинних груп алергенів в залежності від очікуваної сенсibiliзації пацієнтів. Це дозволяє своєчасно діагностувати та раціонально призначити алерген-специфічну імунотерапію у хворих з даною патологією.

Головний зміст дисертації та його оцінка :

Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 353 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 6-ти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, додатків. Список літератури налічує 278 джерел, які включають 22 вітчизняних та 256 закордонних публікацій.

У вступі чітко викладено актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описана новизна отриманих результатів дослідження та їх науково-практичне значення, представлено впровадження у заклади охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, публікації за темою дисертаційного дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» присвячений сучасним тенденціям поширеності алергічного риніту та бронхіальної астми, аналізу переваг та недоліків методів специфічної алергологічної діагностики. Окремо висвітлено сучасний стан

проблеми стандартизації алергенних екстрактів та можливі шляхи її вирішення.

Аналітичний огляд літератури свідчить про достатню компетенцію автора в питаннях, що стосуються проблеми, і виступає теоретичним обґрунтуванням доцільності проведення представленого наукового дослідження.

В розділі 2 «Матеріал та методи досліджень» наведено загальну характеристику хворих груп спостереження, ретельно представлено використані методи дослідження. Дизайн дослідження передбачав 5 етапів дослідження, які дозволили вирішити поставлені завдання. Використані методи дослідження є сучасними та адекватними. Для статистичної обробки використовувались відповідні статистичні методи, вибір яких напряму залежав від масивів даних.

Розділ 3 “Визначення компонентного складу діагностичних алергенів вітчизняного виробництва та регіональних особливостей алергенної сировини” складається з 4 підрозділів та присвячений аналізу компонентного складу пилку берези з різних регіонів України та компонентного складу вже готових до використання алергенів різних груп – пилкових, епідермальних, кліщових. Автором проаналізовано спектрограми вітчизняних діагностичних препаратів алергенів, що дозволило визначити мажорні алергени в більшості з них, окрім алергенів шерсті вівці, пір’я подушки, тонконогу лугового, а в таких алергенах як шерсть собаки, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, береза, вільха, жито, костриця, соняшник, пажитниця, кукурудза, грястиця визначити неалергенні баластні білки, що знижувало діагностичні можливості зазначених екстрактів. Доведено різну алергенність пилку берези з різних регіонів України.

Отримані дисертантом результати підтвердили проблему у стандартизації вивчених алергенних екстрактів та обґрунтували наступний етап дослідження.

В розділі 4 “Шкірне тестування з екстрактами кліщових алергенів різних виробників для специфічної алергодіагностики у пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом” автором проведено порівняння результатів паралельного шкірного тестування методом прик-тесту з мікст-алергенами кліщової групи різних виробників, що визначило систематичне розходження розмірів діаметрів папул за рахунок можливого різного компонентного складу алергенів і відповідно впливало

на інтерпретацію результатів тестування.

Дисертантом представлені дані медичної термографії в оцінці результатів шкірного тестування, які довели можливості покращення об'єктивізації вимірювання.

Розділ 5 “Порівняння результатів різних методів визначення сенсibilізації до алергенів у пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом” висвітлює результати порівняльного дослідження визначення сенсibilізації у 88 пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом з використанням шкірного тестування методом прик-тесту та каліброваного та некаліброваного імуноблотів. Автором встановлено, що різні лабораторні методи визначення сенсibilізації до різних алергенів при порівнянні їх результатів з даними шкірного тестування демонструють різну діагностичну значимість в залежності від алергену.

В розділі 6 “Визначення параметрів діагностичної значимості різних методів діагностики гіперчутливості до алергенів у пацієнтів з алергічним ринітом та бронхіальною астмою” дисертантом проведено розрахунок показників чутливості, точності, специфічності методів Allergy Screen та Euroimmun. Показано, що параметри діагностичної цінності каліброваного імуноблоту вищі, ніж у некаліброваного імуноблоту.

Розділ 7 “Порівняння діагностичних параметрів імуноблотингу та компонентного мультиплексного тестування для визначення сенсibilізації до алергенів у пацієнтів з алергічним ринітом та бронхіальною астмою” висвітлює результати дослідження параметрів імуноблоту та мультиплексного компонентного тестування (AllergyScreen в порівнянні з ImmunoCap ISAC) для визначення сенсibilізації до алергенів кліщової, пилкової та грибкової груп. Це дозволило встановити різну чутливість та специфічність зазначених методів в залежності від сенсibilізаційного профілю пацієнтів та обґрунтувало диференційовані підходи до алергологічної діагностики хворих.

Розділ 8 «Шляхи оптимізації специфічної алергологічної діагностики алергічного риніту та бронхіальної астми» присвячений розробці алгоритмів діагностичного пошуку при підозрі на сенсibilізацію до алергенів різних груп.

Автором запропоновано модифіковані та стандартні діагностичні схеми в залежності від профілю сенсibilізації.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проводиться детальний аналіз та співставлення отриманих результатів з даними літератури. Одержані дисертантом результати стали підґрунтям до висновків та практичних рекомендацій.

Висновки дисертаційної роботи впливають зі змісту роботи і узагальнюють теоретичну і практичну новизну проведеного дослідження.

В практичних рекомендаціях вказано на доцільність включення в процедуру стандартизації діагностичних алергенів визначення компонентного складу алергенів діагностичних та кількісного визначення основних мажорних білкових компонентів, застосування медичної термографії для покращення об'єктивізації результатів шкірного тестування та діагностичні покрокові підходи в залежності від сенсibilізаційного профілю хворих з БА та АР.

Список використаних літературних джерел та 2 додатки оформлено у відповідності до сучасних вимог. В додатках представлено список друкованих праць та результати впроваджень дисертанта.

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

Адекватність методичного підходу, обраного автором для досягнення поставленої мети, чітке формулювання задач дослідження, що відповідають меті роботи, обсяг досліджень, сучасний рівень використаних стандартизованих методик, репрезентативність вибірок статистичних сукупностей, адекватність застосованих методів статистичного аналізу та відповідність отриманих результатів сучасним даним літератури дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки і практичні рекомендації достовірними і науково обґрунтованими.

Відповідність автореферату змісту дисертації. Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, в повному обсязі відтворює матеріали і положення роботи, відповідає сучасним вимогам.

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 багатьох конференціях, з'їздах, конгресах, в тому числі міжнародних.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів не має. Але, на жаль, в дисертації є окремі недоліки: наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки, неточність рисунку 2.2 (не відображена персистуюча БА), стисло представлена загальна клінічна характеристика хворих, на стор.129 повторювання опису методики шкірного тестування.

Відмічені недоліки не впливають на зміст, наукову і практичну цінність дисертації.

Для дискусії дисертанту пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Чим обґрунтований вибір хворих з БА лише інтермітуючого та легкого персистуючого перебігу, які були включені у дослідження?
2. Який профіль сенсibilізації переважав у хворих з БА та/або АР при встановленні клінічно значимої моно-та полісенсibilізації ?
3. В якому відсотку випадків серед обстежених хворих реєструвались хибнопозитивні та хибнонегативні результати шкірного тестування методом прик-тесту при використанні діагностичних алергенів, які містили неалергенні баласні білки ?

4. Чи існувала кореляція між встановленим регіональним складом пилюки берези та профілем сенсibilізації у обстежених хворих, які мали клінічно значиму сенсibilізацію до алергенів берези ?
5. Які Ваші рекомендації щодо діагностичного підходу у виборі методів специфічної алергологічної діагностики при підозрі на поліалергію до алергенів різних груп (кліщової, епідермальної, грибкової, букових дерев та полину) ?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність лікарів – алергологів, пульмонологів, оториноларингологів, сімейних лікарів на первинному, вторинному, третинному рівнях надання медичної допомоги населенню України. Матеріали дисертації можуть бути використані у процесі навчання студентів та лікарів-інтернів на кафедрах клінічної імунології, алергології, пульмонології, оториноларингології.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота 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 завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми клінічної алергології – удосконалення специфічної алергологічної діагностики атопічної БА та АР на підставі визначення персоніфікованої тактики діагностичних заходів в залежності від сенсibilізації хворих шляхом вивчення компонентного аналізу алергенної сировини пилюки берези з різних регіонів України та вітчизняних екстрактів діагностичних алергенів, параметрів діагностичної значущості різних методів специфічної алергологічної діагностики та їх порівняльного аналізу, впровадження в практику медичної термографії для об'єктивізації оцінки шкірного тестування.

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, обсягом та методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами, які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор гідний присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія.

Головний науковий співробітник відділення
захворювань органів дихання та респіраторних
алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
експерт робочої групи МОЗ України
зі спеціальності «дитяча алергологія»,
доктор медичних наук

Т.Р. Уманець

Підпис засвідчую, вчений секретар
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»,
доктор медичних наук, професор



В.С. Березенко