ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
старшого наукового співробітника Гогунської Інни Володимирівни
заступника завідувача Центру алергічних захворювань
верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. І.С. Коломійченка НАМН України»,
на дисертаційну роботу Кузнецова Олексія Геннадійовича
«Ефективність застосування в корекції імунних розладів
алергенспецифічної імунотерапії та діалізату лейкоцитів у хворих
на алергічний риніт у поєднанні з алергічним кон'юнктивітом»,
подану у спеціалізовану вчену раду Д.64.051.33 Харківського
національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

1. Актуальність обраної теми. Алергічний риніт (АР) та кон'юнктивіт становлять глобальну проблему охорони здоров'я, що за рівнем нанесених економічних збитків давно переткнули межі суто медичної проблематики, так як на АР хворіє до 40 % населення Земної кулі за даними Європейського документу з риносинуситів (EPOS, 2012). Із розвитком АР пов'язують зниження показників працездатності на виробництві, продуктивності навчання, здорового відпочинку. Одним із ускладнень АР та кон'юнктивіту при тривалому перебігу є розвиток атопічної бронхіальної астми.

В Україні простежується безперервне збільшення зростання кількості захворюваності та тяжкості перебігу АР з сенсибілізацією до пилку амброзії.

З огляду на важливу роль імунної системи у патогенезі алергічного риніту, велике місце у лікуванні цієї патології займає алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ). Нові технології в алергології дозволяють не тільки

виявляти специфічні антитіла, а й виявляти структуру алергенних протеїнів, які винні у сенсибілізації організму до тих чи інших алергенів. Порушення стану імунної системи при АР вимагає певних імунокорегуючих впливів у складі лікувальних комплексів, але коло наявних імуномодуляторів для корекції імунних розладів у хворих на АР все ще недостатньо широке. АСІТ при лікуванні хворих на АР за допомогою причинних алергенів є малоефективною, так як не враховуються імунологічні зміни в організмі у даного контингенту хворих.

Для успішного проведення лікувальних заходів, спрямованих на поліпшення функціонування імунної системи, потрібно чітко визначити роль окремих її ланок в розвитку запального та алергічного процесів, встановити чіткі критерії функціональних порушень та кількісних показників в імунній системі, що дозволить визначити різні репрезентативні групи хворих на алергічний риніт для подальшої специфічної і неспецифічної імунотерапії.

Ось чому детальний аналіз імунопатологічного процесу з урахуванням значення кожного із чинників, що беруть участь у його реалізації при АР та кон’юнктивіті може допомогти у розв’язанні питань із підвищенням ефективності діагностики, лікування, профілактики та прогнозу життя хворих на АР та кон’юнктивіт.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є частиною планової науково–дослідної роботи кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Вивчення сучасних методів діагностики наявності мажорних та мінорних алергенів, аутоімунних процесів при алергічних захворюваннях та імунопатологічних станах; імуномодулююча та алергенспецифічна імунотерапія», (№ держреєстрації 0115U002162). Дисертант проводив клінічний огляд

хворих та виконував імунологічні дослідження до та після проведення АСІТ.

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

Робота базується на аналізі дослідження та лікування 120 хворих на сезонний алергічний ринокон'юктивіт з середньотяжким (58 хворих) та тяжким (62 хворих) перебігом з сенсибілізацією до пилку амброзії віком від 19 до 50 років.

Дослідження та лікування хворих проводилось на базі кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології ТОВ Клініка імунології та алергології «Форпост» (м. Київ).

Діагноз САРК встановлювався згідно наказу МОЗ України № 432 від 03.07.2006 р. на підставі клінічний проявів захворювання та комплексного, лабораторного, імунологічного, молекулярного і інструментального обстеження.

Алергізація до пилку амброзії встановлювалась на основі алергологічного тестування методом імунофлюоресценції (ImmunoCAP, Phadia, Швеція).

Усім хворим проводилось загально клінічні, функціональні, рентгенологічні, імунологічні дослідження.

Програма імунологічних досліджень включала визначення у сироватці крові IgA, IgM, загального та специфічного IgG та IgE, ЦІК високомолекулярних, середньомолекулярних, низькомолекулярних, рівня гістаміна, серотоніна, діаміноксидази (ДАО), рівнів ІЛ–1, ІЛ–6, ІЛ–4, ІЛ–10, ІЛ–12, ІЛ–13, ІЛ–18, ФНПα, ІНФγ, фенотипового складу лімфоцитів крові, бласттрансформуючої активності Т–лімфоцитів, фагоцитарної активності лейкоцитів крові.

Робота виконана на сучасному науково–методичному рівні, що надало змогу отримати достовірні результати та зробити комплексні висновки. Під час виконання роботи дисертантом були застосовані сучасні загальноклінічні та імунологічні методи дослідження

(визначення фенотипічного вмісту лімфоцитів та їх функціональної активності, фагоцитарної спроможності нейтрофілів та моноцитів, визначення у сироватці крові вмісту загальних IgE, IgG, IgA, IgM, цитокінів, спектру алергенів та вмісту антитіл до мінорних та мажорних компонентів), а також сучасні методи статистичної обробки первинної інформації. Обгрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації підтверджується наявністю чітко сформульованих задач дослідження, чималим обсягом проведених досліджень, що свідчить про доцільність їх подальшого застосування у медичній, науковій, практичній та навчально–освітній сфері.

3. Наукова новизна та достовірність положень, сформульованих у дисертації. У роботі удосконалені засоби імунотерапії хворих на САРК та розроблений алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

Вперше доведено, що САРК формується з структури сукупної патології, прогресуючої сенсибілізації та алергізації організму, на якому реалізуються прояви алергічних реакцій та сила імунної відповіді на різноманітні екзоалергени, що визначають типи імунологічних реакцій організму та тяжкість перебігу САРК.

У роботі надано розгорнуту характеристику характеру імунних розладів хворих на САРК. Показано, що середньотяжкий перебіг САРК перебігає на тлі порушень у Т–клітинній ланці імунітету та дисбалансу у цитокіновій мережі. Тяжкий перебіг характеризується порушеннями у Т–клітинній та фагоцитарній ланках імунітету, підвищеним рівнем у сироватці крові ЦІК усіх розмірів, цитокіновим дисбалансом та співвідношенням ІЛ–4/ІНФγ.

Вперше науково обґрунтовано та доведено ефективність застосування у корекції імунних розладів хворих на САРК із середньотяжким перебігом АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Імодин, у хворих на САРК з тяжким перебігом –

на першому етапі АСІТ у поєднанні з Імодином, на другому етапі терапії – АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм.

Вперше доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих з середньотяжким перебігом дозволяє у повній мірі відновити Т–клітинну ланку імунітету та цитокіновий стан, застосування АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих з тяжким перебігом дозволяє скорегувати розлади у Т–клітинній та фагоцитарній ланках імунітету та цитокіновій мережі.

Застосування АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами Імодин та Поліоксидоній сприяє нормалізації гуморальної, клітинної та неспецифічної ланок імунітету, більш динамічному зниженню рівня загального та специфічного IgE та зростанню у більш високих значеннях блокуючих IgG антитіл, ніж при застосуванні окремо АСІТ та можливої подальшої трансформації в атопічну форму бронхіальної астми.

4. Повнота викладення сформованих у дисертації наукових положень, висновків і рекомендацій.

Результати дисертації повністю висвітлені в наукових фахових виданнях та були оприлюднені та апробовані на наукових конференціях, з'їздах та симпозіумах в Україні, а також на міжнародних конференціях, зокрема на: науково–практичній конференції з міжнародною участю «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика», 29–30 березня 2012 року, м. Київ; науково–практичній конференції з міжнародною участю «Імунологія та алергологія: перспективи розвитку», 3–4 жовтня 2013 року, м. Київ; науково–практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань», 9– 10 жовтня 2014 року, м. Київ; науково–практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку», присвяченої 30–річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та

алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 березня 2015 року, м. Київ; науково–практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH–інфекцій», 23–24 листопада 2016 року, м. Київ; щорічній науково–практичній конференції «Актуальні питання астми та алергії для практикуючих лікарів», 16 листопада 2017 року, м. Київ; науково–практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогодення та перспектива» (до 100–річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), 29–30 березня 2018 року, м. Київ.

За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць: 6 статей у виданнях, що входять до переліку МОН України, 1 стаття у міжнародному зарубіжному виданні, 2 методичні рекомендації, 14 тез доповідей, 5 публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації.

5. Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Кузнецова О.Г. обсягом 177 сторінок, включає анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел, що містить 231 посилання (кирилицею – 180, латиницею – 51), додатки. Дисертація ілюстрована 44 таблицями і 1 рисунком.

Вступ містить актуальність теми, мету та завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, які викладені чітко та логічно.

Огляд літератури «Ефективність використання у корекції імунних змін АСІТ та імуномодуляторів у хворих сезонний алергічний ринокон'юнктивіт» представлено в 6–ти розділах роботи.

У другому розділі робота базується на аналізі дослідження та лікування 120 хворих на сезонний алергічний ринокон'юктивіт з середньотяжким (58 хворих) та тяжким (62 хворих) перебігом з сенсибілізацією до пилку амброзії віком від 19 до 50 років.

Дослідження та лікування хворих проводилось на базі кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології ТОВ Клініка імунології та алергології «Форпост» (м. Київ).

Діагноз САРК встановлювався згідно наказу МОЗ України № 432 від 03.07.2006 р. на підставі клінічний проявів захворювання та комплексного, лабораторного, імунологічного, молекулярного і інструментального обстеження.

Алергізація до пилку амброзії встановлювалась на основі алергологічного тестування методом імунофлюоресценції (ImmunoCAP, Phadia, Швеція).

Усім хворим проводилось загально клінічні, функціональні, рентгенологічні, імунологічні дослідження.

Програма імунологічних досліджень включала визначення у сироватці крові IgA, IgM, загального та специфічного IgG та IgE, ЦІК високомолекулярних, середньомолекулярних, низькомолекулярних, рівня гістаміна, серотоніна, діаміноксидази (ДАО), рівнів ІЛ–1, ІЛ–6, ІЛ–4, ІЛ–10, ІЛ–12, ІЛ–13, ІЛ–18, ФНПα, ІНФγ, фенотипового складу лімфоцитів крові, бласттрансформуючої активності Т–лімфоцитів, фагоцитарної активності лейкоцитів крові.

У третьому розділі при вивченні анамнезу інфекційних захворювань було встановлено, що у хворих на САРК із середньотяжким перебігом, спостерігалось гостре респіраторне захворювання (ГРЗ), вітряна віспа, епідемічний паротит, кір, вірусний гепатит, гострий бронхіт, пневмонія, скарлатина, кишкова інфекція, ангіна та отит.

У хворих з тяжким перебігом САРК, спостерігалось ГРЗ, вітряна віспа, епідемічний паротит, кір, вірусний гепатит, гострий бронхіт, пневмонія , скарлатина, кишкова інфекція, ангіна та отит.

Аналізуючи структури інфекційних захворювань в анамнезі у хворих на САРК потрібно підкреслити, що у їх структурі переважає інфекційний процес у верхніх дихальних шляхах та у бронхо–легеневій системі, що призводить до виснаження неспецифічних та специфічних факторів імунітету, формування вторинного імунодефіцитного стану у даних системах.

Поряд з високим інфекційним індексом у хворих на САРК при надходженні до стаціонару мали місце різноманітні супутні захворювання.

Спектр супутніх захворювань у хворих на САРК з середньотяжким перебігом визначається високим відсотком атопічного дерматиту, вторинної кардіопатії , хронічним гастритом, хронічним гастродуоденітом, хронічним холециститом, дискінезією жовчовивідних шляхів, сполучнотканинною дисплазією, харчової алергії та дисбактеріозом кишечнику.

У четвертому розділі було обстежено 120 хворих на сезонний алергічний риніт у поєднанні з кон’юнктивітом: 58 хворих із середньотяжким і 62 хворих із тяжким перебігом захворювання віком від 19 до 50 років.

При вивченні лейкограм хворих було встановлено, що маніфестація захворювання перебігає на тлі підвищення у периферичній крові відсотку еозинофілів та базофілів відповідно.

У той же час звертає на себе увагу зниження кількості у крові нейтрофілів і моноцитів, що вказує на недостатність фагоцитарної реакції організму у даного контингенту хворих.

Зниження лімфоцитів при середньотяжкому і тяжкому перебігу захворювання може бути пов’язане з перерозподілом їх з кров’яного русла

до верхніх дихальних шляхів з наступною реалізацією реакції гіперчутливості негайного типу.

Маніфестація захворювання супроводжувалася підйомом у периферичній крові вмісту гістаміну у порівнянні з групою здорових осіб та серотоніну і зниження вмісту діаміноксидази (ДАО) у хворих з середньотяжким та з тяжким перебігом захворювання порівнянні з групою здорових осіб.

У пятому розділі при вивчені ефективності застосування АСІТ та АСІТ з Імодином у корекції імунних розладів хворих на САРК із середньотяжким та тяжким ступенями захворювання було сформовано такі групи. 58 пацієнтів 1 групи було поділено на підгрупу 1А (1 основна), в яку входило 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ та Імодином, підгрупу 1Б (2 основна), в яку входило 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ та підгрупу 1В (порівняння), в яку входило 18 пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію.

62 пацієнти групи 2 було розподілено на підгрупу 2А (1 основна), в яку входило 22 пацієнта, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ та Імодином, підгрупу 2Б (2 основна), в яку входило 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ та підгрупу 2В (порівняння), в яку входило 20 пацієнтів, що отримували тільки базисну терапію.

Слід зазначити, що на цей час АСІТ є найбільш ефективним засобом у перемиканні продукції АТ з IgE класу на IgG клас і блокуючої дії по відношенню до алергену та подальшої алергізації організму.

Підставою до застосування поряд з АСІТ імуномодулятора Імодин у хворих на САРК були характер та ступінь порушень в імунній системі, які формували фон для розвитку та підтримки алергічних реакцій.

При проведені імунологічних досліджень і зв’язуванні ефективності застосування специфічної та неспецифічної імунотерапії у корекції

імунних порушень хворих на САРК основна увага була зосереджена на імунних показниках, які були порушені у хворих і які відіграють провідну роль у розвитку захворювання.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що при застосуванні АСІТ та Імодину у хворих підгрупи 1А на кінець проведення терапії спостерігається зниження загального IgE та специфічного IgE до рівня осіб контрольної групи.

Зниження рівня загального та специфічного IgE після проведення імунотерапії кореспондувалось із зниженням рівня у сироватці крові медіаторів імунозапалення – гістаміну і серотоніну та підвищеним рівнем ДАО.

У шостому розділі у групі хворих на САРК із середньотяжким перебігом, які отримували поряд з базисною терапію АСІТ у поєднанні з Імодином, запропонована схема терапії здатна з високою ефективністю нівелювати основний комплекс симптомів САРК.

Це досягається у результаті комплексного терапевтичного ефекту за антиалергічною, протизапальною та імуномодулюючою дією.

Також потрібно відмітити, що дана схема терапії не в повній мірі здатна нівелювати зміни з боку загальної симптоматики: слабкість, підвищена стомлюваність, підвищена роздратованість, головний біль, з боку серцево–судинної системи тахікардія, порушення сну, що залежить у більшій мірі від наявної супутньої патології.

Висновки та практичні рекомендації логічно виходять із викладеного матеріалу та достатньо повно його відображають. Всі положення дисертації та висновки обґрунтовані. Основні положення дисертації ідентичні змісту автореферату.

Практичне значення отриманих результатів.

В роботі доведено, що у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом САРК в анамнезі має місце висока частота захворювань

ЛОР–органів (хронічний тонзиліт, отит), дихальної системи (ГРЗ, гострий бронхіт, пневмонія) та супутня патологія ШКТ (хронічний гострий гастрит, хронічний гастродуоденіт, хронічний холецистит, дисбактеріоз кишківника) та сенсибілізація до харчових продуктів.

На підставі отриманих результатів удосконалені засоби імунотерапії хворих на САРК та розроблений алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

Доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих на САРК з середньотяжким перебігом, АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих на САРК з тяжким перебігом сприяє відновленню імунного статусу хворих, зниженню рівня загального та специфічного IgE до рівня референтних значень, довготривалому зниженню основних клінічних проявів захворювання.

Запропоновано комплексний підхід до використання імуномодуляторів Імодин та Поліоксидоній і АСІТ до мажорних компонентів алергенів амброзії у хворих на САРК, що дає можливість підвищити їх лікування, знизити частоту загострення САРК, побічної дії АСІТ, дозволяє контролювати перебіг захворювання та запобігати трансформації в атопічну форму бронхіальної астми.

Результати роботи впроваджено у лікувально–діагностичний процес КНП «Березанська міська лікарня Березанської міської ради» (акт впровадження від 15.04.2019 р.) та у навчальний процес кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 14.01.2019 р.)

Із недоліків роботи слід визначити такі:

1. В третьому висновку доцільніше було б представити дані переважно порушеннями клітинної ланки імунітету, а в четвертому розділі-гуморальної.

2. У деяких розділах дисертації доцільно було б скорегувати стиль викладання матеріалу, а деякі із таблиць продублювати у вигляді діаграм або малюнків для більшої наглядності викладення матеріалу.
молекулярної діагностики за даними Ваших досліджень?

При ознайомлені з дисертацією виникли деякі питання:

1. Які клініко-імунологічні показники дозволяють розширити показання для проведення імуномодулюючої терапії перед проведенням АСІТ у хворих на САРК?

1. Які критерії необхідності проведення дорогого методу обстеження молекулярної діагностики за даними Ваших досліджень

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кузнецова Олексія Геннадійовича «Ефективність застосування в корекції імунних розладів алерген специфічної імунотерапії та діалізату лейкоцитів у хворих на алергічний риніт у поєднанні з алергічним кон'юнктивітом», що представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д.64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеною працею, в якій отримані нові науково–обгрунтовані результати, в сукупності є суттєвими для розвитку імунології та алергології і вирішують наукову задачу – визначення ефективності застосування в корекції імунних розладів алерген специфічної імунотерапії та діалізату лейкоцитів у хворих на алергічний риніт у поєднанні з алергічним кон'юнктивітом.

За своєю актуальністю, науковою та практичною значущістю, одержаними результатами та об'ємом досліджень, кількістю наукових публікацій та рівнем впровадження, робота Кузнецова О.Г. відповідає вимогам п.11–13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого

постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами) щодо кандидатських дисертацій, а її автор –

Кузнецов Олексій Геннадійович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08– імунологія та алергологія.

Заступник завідувача

Центру алергічних захворювань

верхніх дихальних шляхів

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.

І.С. Коломійченка НАМН України»,

д. мед. н., ст. наук. співробітник **І. В. Гогунська**

Підпис Гогунської І.В.
ЗАСВІДЧУЮ
Зав. відділом кадрів Н.А. Анісоренко

ВІДДІЛ КАДРІВ