

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри
інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна**

Попова Миколи Миколайовича

**на дисертаційну роботу Зубченко Світлани Олександрівни «Алергічні
хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез,
діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих», що
подається у спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 при Харківському
національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і
науки України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.03.08 «Імунологія та алергологія»**

Актуальність теми

Напрямок наукових досліджень, обраний автором є, без сумніву – актуальним. У першу чергу, на це вказують дані про глобальну тенденцію до зростання поширеності алергічних хвороб (АХ) в більшості країн світу, в т.ч. в Україні. Поруч з цим, як вказують сучасні події - серйозними викликами для людської цивілізації були та залишаються інфекційні захворювання, особливо вірусного генезу. Однією з найпоширеніших у світі є інфекція, зумовлена вірусом Епштейна-Барр (EBV). За різними даними EBV інфіковано понад 95% людської популяції. За умов імунних порушень EBV може реактивуватися в людському організмі і бути тригером розвитку різних патологічних станів. Доведено асоціацію EBV з низкою онкологічних, аутоімунних хвороб, синдромом хронічної втоми тощо. EBV також може спричиняти хронічні маніфестні, стерті й атипові форми різних хвороб, що не піддаються традиційним методам лікування. Однак, відносно невелика кількість досліджень проведена щодо асоціації EBV з формуванням і перебігом АХ, невирішеними залишаються також питання ймовірного впливу даного вірусу на імунопатогенез АХ, дискусивний характер носять підходи до потреби в лікуванні вірусу в дорослих осіб за умов його позитивної персистенції в організмі господаря тощо.

Відтак, вивчення впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції є актуальними, що розкривають можливості оптимізації діагностичної та лікувальної тактики ведення хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького відповідно до НДР № 0118U000110 «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоніфікацією їх діагностики та лікування».

Наукова новизна досліджень та одержаних результатів

Результати представленої дисертаційної роботи містять багато елементів наукової новизни. Зокрема, отримані нові дані щодо впливу EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції, на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АРі та БА, що вказувало на необхідність оптимізації ведення таких пацієнтів, в т.ч. – корекції терапевтичної тактики.

Автором вперше встановлено, що поширеність хронічної EBV-інфекції у хворих з різними нозологіями АХ склала 89,6%, з них - в активній фазі вірусу в 48,9% пацієнтів, а також вперше виконаний детальний клініко-імунологічний аналіз даних цих хворих залежно від фаз вірусної персистенції.

Необхідно відзначити, що дисертант вперше з використанням мультиплексного визначення sIgE провела детальний аналіз особливостей регіонального сенсibiliзуючого профілю алергенів у пацієнтів з АХ західних областей України з виокремленням молекулярних ендотипів різних нозологій АХ. Автором вперше розроблені молекулярно-прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АР інтермітуючого (АРі), АР персистуючого (АРп) та бронхіальної астми (БА) в пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції. Вперше досліджена верифікативність методів алергодіагностики *in vivo* з використанням високостандартизованих екстрактів респіраторних алергенів та *iv vitro* мультиплексного визначення sIgE, доведена значущість ШПТ для скринінгових досліджень сенсibiliзації до респіраторних алергенів, чутливість яких склала 95,4% і специфічність - 98,8%.

На підставі результатів уперше проведених досліджень рівнів вірусних microRNA (miR-BART-13, miR-BART-15) і microRNA хворих (miR-155, miR-146a) дисертантом доведений вплив EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції на імунозалежні механізми перебігу АХ і показана діагностична значущість цих показників для виявлення ознак ремоделювання імунної відповіді при АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції.

Завдяки розширенню панелі цитокінів у хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції встановлена ключова роль підвищених рівнів IL-1 β , IL-33, IL-17 і знижених рівнів IL-12, IL-10 в імунопатогенезі APi та БА на тлі активної фази вірусної персистенції, що дозволяє визначити покази для імуномодуючої противірусної терапії таких хворих. Автором також вперше визначено, що в сироватці крові хворих на APi та БА незалежно від фази вірусної персистенції рівні AGEs були нижчі порівняно зі здоровими особами, що опосередковано вказувало на наявність «стресу AGE-RAGE» і тяжкість тканинних порушень при алергічному запальному процесі. Участь EBV в імунозалежних механізмах цих порушень доведена кореляційними зв'язками AGEs з IL-33 ($r=-0,404$), з IL-17 ($r=-0,364$) у пацієнтів з БА та AGEs з IL-17 ($r=-0,478$) – у хворих на APi на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції.

Крім того, дуже важливим аспектом дослідження є дані, що імунокомпрометованим пацієнтам з APi та БА на тлі активної фази EBV-інфекції перед проведенням АСІТ рекомендовано проводити 3-х місячний курс противірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси тіла, що довело ефективність подальшої алерген-специфічної терапії, незалежно від способу введення алерговакцини. А також автором вперше проаналізовано різні підходи до оцінки ефективності та безпечності СЛІТ і СКІТ і запропоновано найбільш оптимальні з використанням суб'єктивних критеріїв і визначенням імунологічних показників.

Практичне значення представленої роботи

Виконана докторська дисертація має велике практичне значення оскільки основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності сімейних лікарів, лікарів-алергологів, клінічних імунологів, пульмонологів, інфекціоністів, отоларингологів, дерматологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з різними АХ на тлі хронічної EBV-інфекції.

В клінічну практику запропоновано обстеження пацієнтів на наявність EBV-інфекції за визначенням антитіл VCA IgG, VCA IgM і EBNA IgG та проведення ПЛР у трьох біологічних середовищах. Для скринінгової діагностики АХ рекомендовано виконання ШПТ з використанням екстрактів респіраторних алергенів, стандартизованих за головними алергенними білками. У випадку полісенсibiliзації (за ШПТ) чи латентної сенсibiliзації, а також для високоточного вибору алерговакцини та прогнозування

ефективності АСІТ, доцільно за вибіркоким принципом проводити мультиплексне визначення sIgE.

На підставі визначення регіональних особливостей молекулярного профілю причинних алергенів запропоновано молекулярно-прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АРп, АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції, що дозволить на ранніх стадіях формування АХ впровадити профілактичні заходи, призначити противірусну та алерген-специфічну імунотерапію. При виконанні ШПТ запропоновано враховувати наявність більшої кількості проявів гіперчутливості шкіри у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції для попередження хибнопозитивних реакцій.

Для діагностики тяжкості імунозалежного запального процесу і корекції лікування, особливо хворим на БА, запропоновано дослідження динаміки рівнів AGEs – як маркерів тканинних порушень. У хворих на АР і та БА на тлі активної фази EBV-інфекції з метою визначення показів для проведення противірусної терапії перед АСІТ рекомендовано проводити визначення рівнів miR-155, miR-146a, IL-1 β IL-17 IL-33, IL-10, IL-12. Хворим на АРі та БА рекомендовано дослідження рівнів вірусних miR-BART-13 і miR-BART-15 як ранніх маркерів активної фази хронічної EBV-інфекції. У пацієнтів з БА на тлі активної фази EBV-інфекції з метою прогнозування тяжкості перебігу хвороби, вчасної корекції лікування показано дослідження динаміки рівнів miR-BART-13.

Окрім цього, перед проведенням АСІТ імунокомпрометованим хворим на АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції запропоновано проводити 3-місячний курс противірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси тіла, що довело ефективність алерген-специфічної терапії, незалежно від способу введення алерговакцини. Для моніторингу ефективності АСІТ незалежно від способу введення алерговакцини запроваджено комплексну систему оцінювання, в яку входять суб'єктивні пацієнта: критерії ВАШ, комбіновані критерії (оцінка симптомів і медикаментозних потреб), критерії якості життя і визначення рівнів sIgE до мажорних компонентів алергенів. У пацієнтів з БА і полісенсibilізацією рекомендовано визначення співвідношення sIgE/IgE і рівнів IL-33 до та після трьохрічної АСІТ для рекомендацій щодо тривалості терапії.

Для оптимізації діагностичної і терапевтичної тактики ведення пацієнтів з АРі та БА на тлі хронічної EBV-діагностики запропоновано покроковий алгоритм.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі, на науковому аналізі результатів загальних лабораторних, інструментальних, цитологічних, імунологічних, алергологічних, молекулярно-генетичних, соціологічних досліджень і статистичній обробці отриманих результатів. Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними та адекватними до поставлених завдань. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірність отриманих результатів. Назва дисертації цілком відповідає її змісту. Головні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані, ґрунтуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів дослідження.

Матеріали дисертаційної роботи в повному обсязі відображені в двадцяти друкованих працях, затверджених переліком ДАК України, 12 - у провідних наукових виданнях інших держав (у т.ч. 8 статей у виданнях, що мають імпакт-фактор і входять до наукометричних баз даних Web of Science та Scopus, 3 одноосібні роботи), 5-х статтях, що додатково відображають зміст дисертації, 1 методичні рекомендації та 1 інформаційний лист, 24 тез доповідей на фахових вітчизняних і міжнародних наукових конференціях (з них 6 тез у наукових виданнях, що мають імпакт-фактор і входять до наукометричних баз даних Web of Science).

Крім того, матеріали даної наукової праці були представлені й обговорені на численних міжнародних наукових конференціях і конгресах, в т.ч. конгресах Європейської Академії клінічної імунології та алергології (EAACI), вітчизняних науково-практичних конференціях з міжнародною участю та інших. Результати дійсного дисертаційного дослідження можуть бути використані при навчанні студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів та лікарів-курсантів.

Як свідчить детальний аналіз представленої наукової праці, виконана докторська дисертація побудована класично та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, семи підрозділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 360 найменувань та додатків.

При змістовному аналізі представленої роботи звертає на себе увагу той факт, що автор проаналізувала значну кількість літературних джерел вітчизняної та зарубіжної літератури з названої проблеми, для кращого розуміння матеріалу використала рисунки. Це дозволило дисертанту представити методологічно правильно оформлений огляд літератури, який містить заключне резюме, що відповідає меті та задачам наукового дослідження.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» написано за класичним принципом у відповідності до поставлених завдань.

Викладення результатів власних досліджень представлено у послідовності із завданнями, кожний підрозділ ілюстрований рисунками та таблицями для кращого сприйняття матеріалу. Розділи закінчуються висновками та посиланнями на власні джерела, в яких опубліковані результати роботи.

Заключний розділ проведених досліджень написано в класичному стилі з використанням останніх даних вітчизняної та зарубіжної літератури. Представлені в даному розділі матеріали мають безсумнівний теоретичний та практичний інтерес.

Висновки є чіткими та лаконічними і можуть бути використані в практичній охороні здоров'я.

Зауважень принципового характеру немає.

Серед основних незначних недоліків можна виділити стиль викладання матеріалу у третьому розділі дисертації, який доцільно було б скорегувати, а також підписи деяких таблиць та рисунків.

Для дискусії слід задати такі питання:

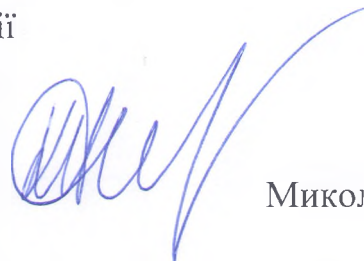
1. Чому для вашого дослідження Ви обрали вивчення впливу саме вірусу Епштейна-Барр на імунні та імунозалежні механізми перебігу алергічних хвороб – інтермітуючого алергічного риніту та бронхіальної астми?
2. Що є спільного в патогенетичних механізмах формування алергічного риніту та алергічної бронхіальної астми?
3. Чи проводились в інших регіонах України визначення молекулярного профілю пацієнтів за даними мультиплексного визначення sIgE, які їх результати та чи відрізняються від результатів Ваших досліджень?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Зубченко Світлани Олександрівни «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих», 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 доктора медичних наук, є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, в сукупності є суттєвими для розвитку імунології та алергології і вирішують наукову задачу - вивчення впливу вірусу Епштейна-Барр на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ, оптимізації діагностичної та терапевтичної тактики ведення хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції. За своєю актуальністю, науковою та практичною значущістю, одержаними результатами та об'ємом досліджень, кількістю наукових публікацій та рівнем впровадження, робота Зубченко С.О відповідає вимогам п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (зі змінами) щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового доктора медичних наук, а її автор – Зубченко Світлана Олександрівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – «Імунологія та алергологія».

Офіційний опонент

д.мед.н., професор кафедри
інфекційних хвороб та клінічної імунології
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти та науки України



Микола ПОПОВ

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу
кадрів

