ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Чернуського В'ячеслава Григоровича, завідувача кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на дисертаційну роботу Назаренко Галини Іванівни «Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу першого типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії», 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.

Актуальність обраної теми. Дисертаційна робота Назаренко Галини Іванівни «Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу першого типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії» присвячена вирішенню важливого науково-практичного завдання, а саме визначення характеру імунних розладів та особливостей клінічних проявів у хворих на цілорічний алергічний риніт, поєднаний з герпесвірусною інфекцією першого типу, а також ефективність їх корекції за допомогою противірусних та імуномодулюючих засобів на тлі проведення алерген-специфічної імунотерапії.

Актуальною проблемою в практичній алергології є збільшення прошарку імуноскомпроментованих хворих з алергопатологією, у яких основне захворювання зустрічається на фоні дисфукції імунної системи. Важливим і єдиним патогенетичним методом лікування алергічного риніту є алерген-специфічна імунотерапія. На даний час одним із ведучих механізмів ACIT вважається переключення імунної відповіді з проалергенного Тх2 типу на Тх1, зміна балансу ІФН-γ, TGFβ, після чого повинно слідувати зниження вивільнення ІЛ-4, активація експресії ІЛ-4RA, зміна функціональної активності CD22+, CD23+Т-лімфоцитів і, як наслідок, – нормалізація синтезу

IgE антитіл. Однак повноцінне використання класичних методик АСІТ є проблематичним у імуноскомпроментованих хворих, так як відмічається більш низька ефективність АСІТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена дисертаційна робота входить до конкурсної держбюджетної теми кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика «Вивчення порушення імунного статусу з урахуванням факторів міжклітинної кооперації у алергологічних хворих та розробка способів специфічної та неспецифічної імуномодуляції в комплексній терапії» (держреєстрація № 0105U003862). Автором проведено дослідження пацієнтів та аналіз клінічних, алергологічних та імунологічних показників у хворих на ЦАР, ускладнений часто рецидивуючим ВПГ-1 типу.

1. **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, наукових висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Використання сучасних методів дослідження, достатня кількість обстежених хворих, поглиблений аналіз, статистична обробка та порівняння їх із даними інших дослідників дозволили Назаренко Г.І. у дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Дисертантом були використані загально-клінічні та імунологічні обстеження (визначення фенотипічного вмісту лімфоцитів та їх функціональної активності, фагоцитарної спроможності нейтрофілів та моноцитів, рівень у сироватці крові загальних IgE, IgG, IgA, IgM, цитокінів та вивчення спектру алергенів, визначення вмісту антитіл до мінорних та мажорних компонентів). Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, що надало змогу отримати достовірні результати та зробити комплексні висновки. Під час виконання роботи застосовано сучасні методи дослідження, методичною основою якого став системний підхід та системний аналіз і використання сучасних методів статистичної обробки первинної інформації.

Представлені в роботі наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на фактичних матеріалах дисертаційного дослідження. Проведений аналіз та узагальнення даних при оцінці отриманих результатів власних досліджень логічні та обґрунтовані, виводи відповідають завданням, які поставив дисертант.

Наукова новизна та достовірність положень, сформульованих у дисертації. Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Назаренко Г.І., ґрунтується на: достатній кількості обстежених хворих; достатньому обсязі виконаних клініко-імунологічних досліджень; використанні адекватних і загальновизнаних методів дослідження.

Дисертаційна робота має наукову новизну, оскільки в роботі вперше при обстеженні 3582 хворих на ЦАР встановлено, що частота виявлення часто рецидивуючої форми ВПГ-1 типу у цих пацієнтів складає 7,1%.

Вперше визначено профіль сенсибілізації у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1. Доведено, що ЦАР з сенсибілізацією до грибкових алергенів, має найчастіше середньо-тяжкий перебіг і супроводжується більш частим загостренням герпесу. Вперше визначені сила та характер імунних розладів у цих хворих та визначено клініко-імунологічні показники, які дозволяють розширити показання для проведення противірусної та імуномодулюючої терапії перед проведенням АСІТ у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 інфекцією.

Вперше доведено, що більш ефективним методом лікування хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу є використання комплексного лікування, з застосуванням АСІТ, імуномодулятору – рибонуклеїнової кислоти та індуктору інтерферону – інозин пранобексу на відміну від ацикловіру, який рекомендується в протоколі лікування ВПГ-1 типу.

Доведено, що безпечність та ефективність використання АСІТ у хворих на ЦАР у поєднанні з ВПГ-1 типу залежить від відновлення клітинної та неспецифічної ланок імунітету. Комплексне застосування рибонуклеїнової кислоти та інозин пранобексу з проведенням алерген-специфічної

імунотерапії, яка є основним патогенетичним методом лікування ЦАР, сприяє нормалізації в співвідношенні Тх1 та Тх2 типу, рівню гама-інтерферону, співвідношенню про- та протизапальних цитокінів та підвищенню противірусного імунітету.

Достовірність результатів, отриманих у дисертаційній роботі Назаренко Г.І., ґрунтується на достатній кількості обстежених хворих, використанні широкого спектру клінічних, лабораторних та імунологічних методів досліджень. Для оцінки достовірності отриманих результатів був використаний сучасний пакет статистичних методик, що дозволило зробити достовірні наукові висновки.

Викладене вище, засвідчує те, що сформульовані у дисертаційній роботі Назаренко Г.І. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації – обґрунтованими.

Повнота викладення сформованих у дисертації наукових положень, висновків і рекомендацій. Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють основні аспекти кандидатської дисертації Назаренко Г.І. оприлюднено і обговорено на науково-практичних конференціях. Публікації представленні в достатньому обсязі. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 4 статті у наукових фахових виданнях, внесених до переліку МОН України, з них 2 одноосібні, 1 стаття в міжнародному журналі «BioMedicine», зареєстрованому у міжнародній наукометричній системі Web of Science, 4 тези доповідей на науково-практичних конференціях та симпозіумах, з них 2 на міжнародному симпозіумі EAACI.

Дисертаційна робота пройшла апробацію на достатньому рівні (основні положення дисертації докладалися та обговорювалися: на науково-практичній конференції «Актуальні питання алергії, клінічної і лабораторної імунології в Україні та місті Києві» (м. Київ, 2009); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних та імунозалежних захворювань в Україні та місті Києві» (м. Київ,

2010); XII Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації (м. Київ, 2011); міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика» (м. Київ, 2012); на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку» (м. Київ, 2015); в постерних доповідях на конгресах EAACI: (м. Барселона, Іспанія, 2014), (м. Лісабон, Португалія, 2019).

Вказане вище, дозволяє визначити, що опубліковані праці автора повною мірою розкривають основні наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи.

2. Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Назаренко Г.І. викладена на 158 сторінках машинописного тексту, містить 21 таблицю, 8 рисунків і складається із основної частини: вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, двох розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 163 посилань, та додатків.

Вступ містить актуальність теми, мету та завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, які викладені чітко та логічно. Лаконічно і переконливо обґрунтовано актуальність для медичної галузі вирішення задачі підвищення ефективності лікування пацієнтів на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу на тлі проведення алерген специфічної імунотерапії. Висвітлено зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету, визначено завдання дослідження для її досягнення, окреслено об'єкт та предмет дослідження, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне

значення отриманих результатів, наведено дані, щодо апробації і опублікування останніх, а також відомості про обсяг та структуру дисертації.

Розділ 1 «Цілорічний алергічний риніт у поєднанні з герпесвірусною інфекцією першого типу, як проблема сучасної алергології» є оглядом літератури і складається з 3 підрозділів. Підрозділ перший «Клініко-імунологічні особливості, діагностика і лікування цілорічного алергічного риніту» висвітлює сучасні дані відносно епідеміології, патогенезу, діагностики та лікування ЦАР. Підрозділ «Клініка, діагностика та лікування герпес - вірусної інфекції першого типу» представлений аналізом сучасних літературних джерел щодо герпесвірусної інфекції першого типу. Підрозділ «Сучасні погляди на патогенез, клініку, діагностику і методи лікування цілорічного алергічного риніту в поєднанні з герпес - вірусною інфекцією першого типу» висвітлює сучасні данні відносно атопічних станів, ускладнених вірусом герпесу першого типу, їх особливостей діагностики та призначення специфічного лікування.

Розділ 2. «Матеріали і методи дослідження». У даному розділі представлена загальна характеристика обстежених пацієнтів, основні лабораторні, імунологічні та статистичні методи дослідження. Детально описана методика проведення алерген специфічної імунотерапії та оцінка результатів нашкірних прик – тестів. Повнота викладення автором методів досліджень є цілком достатньою для оцінки їх сучасності, обґрунтованості вибору цих методів з точки зору виконання поставлених завдань, забезпечення визначення ефективності поведеної комплексної імунотерапії та статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 «Клініко-імунологічні особливості перебігу та діагностики цілорічного алергічного риніту в поєднанні з герпесвірусною інфекцією першого типу» складається із 3-х підрозділів (3.1 Рівень специфічного IgE та профіль сенсибілізації у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та у хворих на ЦАР БР ВПГ-1 типу; 3.2 Клінічні особливості перебігу ЦАР в поєднанні з

герпес вірусною інфекцією першого типу; 3.3 Імунологічні особливості перебігу ЦАР в поєднанні з герпесвірусною інфекцією першого типу).

Четвертий розділ дисертації «Ефективність імунотерапії хворих на цілорічний алергічний риніт в поєднанні з герпесвірусною інфекцією першого типу» присвячено оцінці впливу комплексної імунотерапії на імунний статус хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу та клінічний перебіг захворювання.

В наступному розділі «Аналіз та обговорення результатів» дисертантка узагальнює результати проведеного дослідження та комплексного лікування.

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

Пацієнтам з ЦАР, ускладненим рецидивами ВПГ-1, доцільно перед початком АСІТ, вивчати показники системного та місцевого імунітету з метою проведення адекватної імунотерапії.

З метою підвищення ефективності АСІТ, хворим на ЦАР з ЧР ВПГ-1, рекомендується призначати перед проведенням лікування імуномодулятор (рибонуклеїнову кислоту), а при рецидиві ВПГ-1 типу в період АСІТ – індуктори синтезу інтерферону (інозин пранобекс), які стимулюють вироблення власних інтерферонів, що не мають чужорідної антигенності та сприяють формуванню стійкої неспецифічної резистентності організму впродовж тривалого часу після їх введення. Одночасний прийом імуномодуляторів та індукторів інтерферону з проведенням специфічної імунотерапії, яка є основним патогенетичним методом лікування алергічного риніту, сприяє нормалізації в співвідношенні Тх1 та Тх2 типу, рівню ІНФγ та підвищенню противірусного імунітету.

Для встановлення точної етіології діагнозу ЦАР, рекомендується визначення рівня специфічних IgE не тільки до екстракту алергену, а й до його головних та мінорних алергенних молекул. Використання такого

підходу до діагностики алергії дозволяє підвищити ефективність АСІТ до побутових, епідермальних та грибкових алергенів.

З метою підвищення ефективності АСІТ, рекомендовано використовувати алергени стандартизовані за головними алергенними білками. У випадку сенсибілізації до пліснявих грибів роду Alternaria alternata бажано застосовувати високоочищений головний білок цієї плісняви (Alt a1).

Основні положення дисертаційної роботи представлені п'ятьма висновками, які відображають отримані автором результати, дають відповідь на поставлені в роботі питання.

Слід зазначити, що у дисертаційній роботі мають місце окремі стилістичні помилки та неточності.

Деякі таблиці було б краще надати як діаграми.

В розділі аналізу та узагальнення результатів дослідження можливо було би провести порівняння з даними літератури.

Але ці зауваження не носять принципового характеру та не впливають на наукову та практичну цінність дисертації і на її позитивну оцінку.

При детальному знайомстві з положеннями дисертації виникли деякі запитання:

1. Яка необхідність подальшого клінічного та імунологічного спостереження за пацієнтами основної групи?
2. Чому в обстеження пацієнтів основної групи були включені такі методи обстеження, як еозинофільний катіонний білок та триптаза?
3. За результатами Ваших досліджень якій саме категорії хворих рекомендовано проведення високоінформативного алергокомпонентного методу обстеження?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Назаренко Галини Іванівни «Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на цілорічний алергічний риніт,

ускладнений вірусом герпесу першого типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії», 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 самостійною завершеною науково-дослідною працею та містить наукові положення та науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота Назаренко Г.І. за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю 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 – Назаренко Галина Іванівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Завідувач кафедри педіатрії
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
д.мед.н. професор Чернуський В.Г.

НАЧАЛЬНИК СЛУЖБИ УПРАВЛІННЯ ПЕРСОНАЛОМ

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ * ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА * КОД 02071205