

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Лісяного Миколи Івановича,

**член-кореспондента Національної академії медичних наук України,
керівника відділу нейроімунології Інституту нейрохірургії імені академіка
А. П. Ромоданова Національної академії наук України на дисертаційну
роботу Горбаль Наталі Миронівни «Особливості імунної відповіді у
пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов
реактивованої герпетичної інфекції першого типу та тактика їх ведення»,
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 Горбаль Наталі Миронівни «Особливості імунної відповіді у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції першого типу та тактика їх ведення» присвячена вирішенню важливого науково-практичного завдання, а саме оптимізації діагностичних та терапевтичних підходів у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції першого типу з застосування противірусної та імуномодуючої терапії.

В останнє десятиріччя аутоімунна патологія стала однією з найбільш актуальних медичних проблем, які пов'язані з глобальною поширеністю серед осіб молодого віку, схильністю до хронізації та неухильного прогресування патологічного процесу, що призводить до зниження дієздатності, здатності до самообслуговування і як результат – ранньої та швидкої інвалідизації. Це в свою чергу надає даній патології значимості соціально-економічного тягаря як для самих пацієнтів, так і для держави. На розвиток системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) впливає багато факторів, серед яких чільне місце посідає вірусна інфекція, в тому числі спричинена вірусом простого герпесу 1 типу (ВПГ-1-інфекція). Персистуюча герпетична інфекція першого типу

викликає виражені імунологічні зміни, у зв'язку з чим, надзвичайно актуальними стає дослідження ролі ВПГ-1-інфекції в розвитку системних захворювань сполучної тканини, а також персоніфіковане ведення пацієнтів із поєднанням обох патологій.

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

Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоніфікацією їх діагностики та лікування» (Державний реєстраційний № 0118U000110). Автором проведено дослідження пацієнтів та аналіз клінічних, вірусологічних та імунологічних показників у хворих на системні захворювання сполучної тканини за умов реактивованої ВПГ-1-інфекції.

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 Горбаль Н.М. у дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Дисертантом були використані клінічні, загально-лабораторні, імунологічні (фенотипічна характеристика лімфоцитів та їх активізаційних маркерів, визначення рівня IFN- α , IFN- γ , IL-4, IL-10 у сироватці крові та IFN- α у слині), серологічні (визначення специфічних IgM ВПГ-1 та IgG ВПГ-1), молекулярно-генетичні (виявлення ДНК вірусу в трьох біологічних середовищах (кров, слина, зішкряб)), статистичні. 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 яких 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, висновки відповідають завданням, які поставив дисертант.

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

Дисертаційна робота містить наукову новизну, враховуючи, що на підставі аналізу особливостей клінічних, вірусологічних та імунологічних даних визначено комплекс показників, рівні яких дозволили прогнозувати характер несприятливого перебігу у хворих із системними захворюваннями сполучної тканини на тлі реактивованої герпетичної інфекції 1 типу.

У хворих на СЗСТ за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу отримано нові наукові дані щодо функціональної активності субпопуляцій Т-хелперів 1, 2 та 3 типів на основі оцінки рівня продукованих ними цитокінів (IFN- γ , IL-4 та IL-10).

Розширено наукові уявлення та аналітично опрацьовані особливості клітиннозалежних та гуморальнозалежних імунологічних механізмів у хворих на СЗСТ за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу.

Вперше розроблено математичні моделі прогнозування кількості рецидивів в групі хворих на СЗСТ за умов реактивованої ВПГ-1-інфекції, встановлено причинні фактори реактивації та чинники, що зумовлюють зростання активності СЗСТ.

Удосконалено тактику ведення хворих на СЗСТ за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу з використанням комплексної протівірусної терапії на тлі базової терапії з урахуванням частоти рецидивів ВПГ-1-інфекції.

Проведено оцінку клінічної, вірусологічної та імунологічної ефективності, безпеки та переносимості протівірусної терапії в комплексному лікуванні хворих на СЗСТ з урахуванням кількості рецидивів ВПГ-1-інфекції.

Вперше вивчено особливості місцевої та системної інтерферонорефрактерності в хворих на СЗСТ за умов реактивованої ВПГ-1-інфекції на тлі застосування протівірусної терапії інозин пранобексом.

Достовірність результатів, отриманих у дисертаційній роботі Горбаль Н.М., 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 Горбаль Н.М. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації – обґрунтованими.

Повнота викладення сформованих у дисертації наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють основні аспекти кандидатської дисертації Горбаль Н.М. оприлюднено і обговорено на науково-практичних конференціях. Публікації представлені в достатньому обсязі. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 4 у наукових фахових виданнях, внесених до переліку МОН України, 4 – у тезах матеріалів наукових конференцій та конгресів.

Дисертаційна робота пройшла апробацію на достатньому рівні (основні результати проведеного дослідження були презентовані на науковому симпозиумі з міжнародною участю «Різдвяні читання: харчова алергія – проблема ХІХ століття» (Львів, 2015), II міжнародному симпозиумі

«Захворювання кісток і суглобів та вік» (Львів, 2016), міжнародній конференції «Різдвяні читання з імунології та алергології: практична та наукова генеалогія» (Львів, 2017), науково-практичній конференції «Медикаментозна алергія: мультидисциплінарний підхід» Львівського медичного форуму (Львів, 2017), міжнародній конференції «Аутоімунні, алергічні, імунодефіцитні хвороби та імунні конфлікти: сучасна діагностика та терапія» (Львів, 2018), III національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації (Дніпро, 2018), на конференції «Інновації в алергології та імунології» (Львів, 2019), на науково-практичній конференції «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу» (Київ, 2019), на III міжнародному симпозіумі «Immunotechnology in Medicine 2019» Innovation SMART LION (Львів, 2019), засіданнях кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ імені Д. Галицького (2016-2020).

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

Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Горбаль Н.М. викладена на 198 сторінках машинописного тексту, містить 23 таблиці, 45 рисунків і складається із основної частини: вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, шести розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 203 посилання, та додатків.

У вступі описана актуальність теми, мета та завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи, які викладені чітко та логічно. Лаконічно і переконливо обґрунтовано актуальність для практичної медицини вирішення задачі щодо оптимізації діагностики пацієнтів із СЗСТ+ВПП-1 та розробка підходів до застосування протівірусної та імуномодуючої терапії у даних пацієнтів. 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 та публікації останніх, а також відомості про обсяг та структуру дисертації.

Розділ 1 «Сучасне уявлення про імунопатогенез, особливості клініки та лікування герпетичної інфекції 1 типу у пацієнтів із системними захворюванням сполучної тканини» є оглядом літератури і складається з трьох підрозділів. Перший підрозділ «Герпетична інфекція 1 типу: загальна характеристика вірусу» представлений аналізом сучасних літературних джерел щодо герпетичної інфекції першого типу. Підрозділ «Робота природжених та набутих механізмів захисту імунної системи у відповідь на герпетичну інфекцію 1 типу» представлений висвітлює роль цитокінів у формуванні адекватного противірусного захисту. У підрозділі «Системні захворювання сполучної тканини та роль герпетичної інфекції 1 типу в їх розвитку» розглянуто питання можливих причин зриву імунної толерантності та ВПГ-1 типу, зокрема.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження». У даному розділі представлена загальна характеристика обстежених пацієнтів, поділ їх на групи, основні лабораторні, серологічні, молекулярно-генетичні, імунологічні та статистичні методи дослідження. Застосовані методи відповідають меті і завданням дисертаційної роботи. Кількість обстежених пацієнтів достатня для статистичної обробки результатів і формування висновків дослідження.

1. Розділ 3 «Клініко-лабораторні особливості системних захворювань сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу» складається із чотирьох підрозділів. Підрозділ 1 (3.1) «Клінічні особливості перебігу системних захворювань сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу», у якому проаналізовані особливості клінічного перебігу хворих на СЗСТ за умов реактивованої ВПГ-1-інфекції порівняно з іншими досліджуваними групами з урахуванням аналізу індексів активності

СЗСТ; Підрозділ 2 (3.2) «Характеристика молекулярно-генетичних показників та специфічного антитілогенезу в пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу», у якому наведені результати вивчення вірусологічних показників (ДНК ВПГ-1, IgM ВПГ-1 та IgG ВПГ-1) у хворих на СЗСТ за умов реактивованої ВПГ-1-інфекції. Зокрема автором встановлено, що ДНК ВПГ-1 у хворих на СЗСТ+ВПГ-1 частіше виявляли в зішкрябах з місць уражень чи слизових (у 64,7%); Підрозділ 3 (3.3) «Фенотипічна характеристика лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу» містить отримані автором дані щодо кількісного розподілу популяцій, субпопуляцій лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у досліджуваних хворих. Встановлено, що у хворих на СЗСТ+ВПГ-1 порівняно з хворими на СЗСТ відзначено вищий рівень $CD16^{+}56^{+}$ -лімфоцитів, $CD8^{+}28^{-}$ і нижчий $CD8^{+}28^{+}$ -лімфоцитів, а порівняно з хворими на ВПГ-1-інфекцією - вищий рівень $CD45^{+}19^{+}$ -лімфоцитів, $CD3^{+}HLA^{+}DR$ -лімфоцитів та $CD45^{+}56^{+}69^{+}$ -лімфоцитів. Підрозділ 4 (3.4) «Особливості синтезу цитокінів у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу» представляє результати дослідження рівня цитокінів IFN- γ , IL-4 та IL-10 в сироватці крові, IFN- α в сироватці крові та слині. Встановлено, у хворих на СЗСТ+ВПГ-1 порівняно з хворими на СЗСТ встановлено вищий рівень IL-4 та нижчий рівень IFN- γ , а порівняно з хворими на ВПГ-1 у хворих на СЗСТ+ВПГ-1 спостерігали нижчий рівень IFN- α у слині і вищий рівень IFN- γ в сироватці крові.

Розділ 4 «Прогностичні моделі на основі імунологічних показників у хворих на системні захворювання сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу та інших досліджуваних групах» наведено розроблені вперше математичні моделі з метою прогнозування ризиків

реактивації ВПГ-1-інфекції, кількості рецидивів ВПГ-1-інфекції в групі хворих на СЗСТ, а також ризиків посилення активності СЗСТ.

Розділ 5 «Оцінка клінічної, вірусологічної, імунологічної ефективності протівірусної терапії у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу». Автором проведена оцінка клінічної та лабораторної ефективності протівірусної терапії на тлі базової терапії в пацієнтів із СЗСТ за умов реактивованої ВПГ-1-інфекції. Доведено, що застосування рекомендованої терапії сприяло підвищенню клініко-імунологічної ефективності.

Розділ 6 «Характеристика місцевої та системної інтерферонорефрактерності та переносимості протівірусної терапії у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції 1 типу». Дисертантом встановлено, що застосування інозин пранобексу в комплексі з базовою терапією в хворих на СЗСТ+ВПГ-1 не викликало місцевої та системної інтерферонорефрактерності.

В розділі «Узагальнення результатів дослідження» дисертантка узагальнює результати проведеного дослідження та комплексного лікування.

Практичне значення отриманих результатів

У хворих на СЗСТ з реактивованою ВПГ-1-інфекцією рекомендовано проводити молекулярно-генетичні дослідження з визначенням ДНК вірусу в трьох біологічних середовищах (кров, слина, зішкряб) та дослідження рівня специфічних IgM ВПГ-1 та IgG ВПГ-1.

Активність та динаміку запального процесу в хворих на СЗСТ за умов реактивованої ВПГ-1-типу інфекції рекомендовано оцінювати, використовуючи індекс НАQ та рівні IFN- γ , IL-4 та IL-10 в сироватці крові, IFN- α в сироватці крові та слині.

Хворим на СЗСТ на тлі реактивованої ВПГ-1-інфекції запропоновано використовувати наступні імунологічні чинники: для прогнозування реактивації ВПГ-1-інфекції (IL-10, CD8⁺28⁺-, CD8⁺28⁻-, CD45⁺56⁺69⁺-

лімфоцитів), для прогнозування зростання ступеня активності СЗСТ ($CD8^{+}28^{-}$ -лімфоцитів, $IFN\gamma$, $IFN\alpha$ (у слині)) та для прогнозування частоти рецидивів ВПГ-1-інфекції ($IFN\alpha$ (слина), $IFN\gamma$, IL-10, $CD3^{-}HLA^{+}DR^{-}$, $CD4^{+}CD25^{+}$ -, $CD8^{+}28^{-}$ -лімфоцитів).

Пацієнтам із реактивованою ВПГ-1-інфекцією з кількістю рецидивів 1-2 рази на рік запропоновано застосовувати інозин пранобекс у дозуванні 100 мг/кг/добу протягом 14 днів з переходом на дозування 50 мг/кг/добу протягом трьох місяців. Пацієнтами з кількістю рецидивів 3 і більше на рік рекомендовано до вище вказаного лікування додати ациковір 1600 мг/добу в комплексі з інозин пранобексом в перші 14 днів лікування та продовження застосування інозин пранобексу до 3 місяців.

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

Зауваження: Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації та анотації не має. У розділах зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні помилки. В розділі «Узагальнення результатів дослідження» можливо було би доречно 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.

Запитання:

1. Чи відзначали Ви побічні ефекти при застосуванні інозин пранобексу при лікуванні хворих на СЗСТ+ВПГ-1-інфекцією?
2. Чи є необхідність подальшого клініко-лабораторного спостереження хворих на СЗСТ з реактивованою ВПГ-1-інфекцією в анамнезі?
3. Чому Ви обрали визначення лімфоцитів із фенотипом $CD8^{+}28^{+}$ та $CD8^{+}28^{-}$?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Горбаль Наталі Миронівни «Особливості імунної відповіді у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини за умов реактивованої герпетичної інфекції першого типу та тактика їх ведення», 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 роботою, містить наукові положення та науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота Горбаль Н.М. 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 – Горбаль Наталя Миронівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Член-кореспондент Національної академії
медичних наук України,
доктор медичних наук, професор
начальник відділу нейроімунології
Державної установи «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А. П. Ромоданова
Національної академії наук України»



Лісяний М.І.

