

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Чернуського В. Г. на дисертацію Бондаренко Тетяни Миколаївни «Клініко-імунологічні особливості, діагностика та лікування пацієнтів з цілорічним алергічним ринітом і гельмінтозом», поданої до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.61.618.01 при ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

**Актуальність обраної теми** полягає в тому, що на АР хворіє до 40% населення Земної кулі і це становить глобальну проблему охорони здоров'я за висновками фахівців ARIA (Allergic rhinitis its impact on asthma initiative) та ВООЗ. З розвитком АР пов'язують зниження показників працездатності на виробництві, заохочення до навчання та його продуктивності, здорового відпочинку. Ускладнення АР хронічними синуситами, кон'юнктивітами провокують у значної частини хворих розвиток тяжких алергічних захворювань, наприклад, бронхіальної астми.

Переважає більшість досліджень підтверджує наявність прямого зв'язку між частотою гельмінтозів та алергічних захворювань. Певні особливості взаємодії імунної системи людини та гельмінтів сприяють не лише порушенню функцій різних органів і систем організму, але й потенціюють наявну патологію, загострюють її перебіг. Для відстеження впливу гельмінтів на алергічне захворювання, що виникло вперше чи є вже наявним, саме цілорічний алергічний риніт є найбільш зручним об'єктом вивчення алергічного процесу на увазі цілорічного перебігу та постійного синтезу маркерів алергічного запалення. Крім того, з гельмінтами пов'язують збільшення частоти псевдоалергічних або токсико-алергічних реакцій. У зв'язку із чим, на тлі гельмінтозів перебіг АЗ може приймати бурхливий характер, а саме захворювання стати резистентним до традиційної антиалергічної терапії.

Поліморфність клініко-імунологічних проявів цілорічного алергічного риніту (ЦАР) на тлі чи без супутнього гельмінтозу, недостатня ефективність проведення специфічної імунотерапії причинними побутовими алергенами при лікуванні ЦАР, відсутність чітких підходів до лікування призводить до помилок в діагностиці та терапії таких пацієнтів.

**Зв'язок наукової роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках наукової діяльності кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені

П.Л.Шупика: «Вивчення сучасних методів діагностики наявності мажорних та мінорних алергенів, аутоімунних процесів при алергічних захворюваннях та імунопатологічних станах; імуномодуюча та алерген-специфічна імунотерапія», номер держреєстрації 0115U002162.

**Ступінь достовірності та обґрунтованості положень, наукових висновків та рекомендацій.** Високий ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій обумовлено достатньою кількістю обстежених хворих. Робота відрізняється різноманітністю використання методів і прийомів дослідження, так як в цілому є прикладом мультидисциплінарного підходу до вирішення поставлених завдань. Поряд з традиційними клініко-лабораторними методами досліджень та для верифікації діагнозу ЦАР та гельмінтозу використовувалися сучасні методи дослідження (молекулярну алергодіагностику за допомогою методу імунофлюоресцентного аналізу ImmunoCAP, визначення специфічних антитіл класу IgE до мажорних та мінорних компонентів побутових алергенів, еозинофільного катіонного протеїну. Для проведення визначення гістаміну використовували вискоєфективний рідинний хроматограф. Фенотипування лімфоцитів проводили за допомогою методу проточної цитометрії. Концентрацію цитокінів та імуноглобулінів, ДАО в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу, що узгоджуються з поставленими завданнями.

**Наукова новизна.** Вперше визначені клініко-імунологічні зміни в залежності від стадії життєвого циклу нематодів (аскарид та токсокар) та їх вплив на перебіг алергічного запалення при ЦАР, як коморбідного стану. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю клінічного перебігу ЦАР із супутнім гельмінтозом та показниками алергічного запалення (вмістом еозинофілів, еозинофільного катіонного білку (ЕКБ), загального IgE у сироватці крові). Вперше наведена порівняльна характеристика шкірних тестів у пацієнтів із ЦАР і гельмінтозом та без гельмінтозу. Вперше визначено вплив гельмінтозу на імунну систему людини із ЦАР (досліджено цитокіновий профіль, зміни показників клітинного та гуморального імунітету) в залежності від стадії паразитування. Доведений псевдоалергічний вплив гельмінтозу на перебіг ЦАР за допомогою показників гістаміну та діаміноксидази (ДАО) сироватки крові. Вперше запропоновано застосування молекулярної алергодіагностики для виявлення компонентів специфічних алергенів, які впливають на розвиток ЦАР із гельмінтозом, для відбору пацієнтів при проведенні АСИТ.

**Публікації** в достатньому обсязі: За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць (4 одноосібно), серед них 8 статей у

наукових фахових виданнях (2 – включено до міжнародних наукометричних баз, 1 – у іноземному виданні, 1 – у матеріалах конференції з міжнародною участю), 1 посібник, 10 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій з міжнародною участю. Матеріали дисертації повно викладені в друкованих роботах автора. Автореферат відповідає змісту дисертації та відображає її основні положення.

**Практичне значення роботи** полягає в одержанні результатів, які можуть бути використані для підвищення якості лікування пацієнтів із ЦАР на тлі гельмінтозу. Розроблені рекомендації по імунодіагностиці та лікуванню пацієнтів із ЦАР і гельмінтозом як коморбідним станом в залежності від стадії паразитування гельмінтів. Запропоновано комплексний підхід до використання фармакотерапії та АСІТ до мажорних компонентів алергенів у хворих на ЦАР і гельмінтозом, що дає можливість підвищити ефективність їх лікування, зменшити частоту загострення ЦАР та дозволяє контролювати перебіг захворювання. Розроблено імунодіагностичні алгоритми відбору пацієнтів для проведення АСІТ.

Результати досліджень впроваджені в навчальний процес на кафедрі клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 08.06.2016 р.), на кафедрі гістології, патологічної анатомії та судової медицини Київського медичного університету Української асоціації народної медицини (акт впровадження від 18.02.16 р.), в практику роботи терапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні № 1 (акт впровадження від 15.04.15 р.), відділення імунології Київської міської клінічної лікарні № 1 (акт впровадження від 12.04.16 р.), отоларингологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 1 (акт впровадження від 15.04.15 р.), клініко-діагностичної лабораторії КП «Дарницький медичний центр» (акт впровадження від 20.01.16 р.), центру пульмонології, алергології та клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (акт впровадження від 12.04.16 р.).

**Мета роботи** полягала у вивченні ступеня та характеру імунних розладів у хворих на ЦАР і гельмінтозом та запропонувати заходи підвищення ефективності лікування та імунодіагностики. Мета сформуована чітко та логічно, відповідно їй визначені завдання.

**Характеристика роботи та її розділів.** Назва дисертації відповідає суті змісту; дисертація побудована та викладена традиційно, згідно вимогам ДАК України. Дисертація викладена на 185 сторінках машинопису. Список використаних джерел складають 207 роботи. Матеріали дисертації ілюстровані 39 таблицями, 9 рисунками.

**Огляд літератури** написаний детально, послідовно, побудований на підставі нових літературних джерел, присвячений сучасним уявленням про етіопатогенез ЦАР, клініку та напрямки лікування. Значна увага приділяється характеру імунних розладів у пацієнтів із ЦАР та гельмінтозом як коморбідним станом. Використана достатня кількість публікацій.

**Матеріали та методи дослідження** наведені докладно і дають змогу відтворити хід дослідження. Методи, що використані автором, сучасні (визначали титр антитіл (IgE) до мажорних та мінорних компонентів побутових алергенів), високоінформативні й адекватні поставленій меті та задачам дослідження. Отримані результати оброблені за допомогою сучасних методів статистики, які обґрунтовують вірогідність отриманих результатів та висновків.

**Результати досліджень** висвітлені в п'ятьох змістовних розділах, що складаються з підрозділів, присвячених власним дослідженням, містять повний та послідовний опис отриманих результатів, ілюстровані таблицями, рисунками, достатньо аргументовані, не викликають сумніву.

У розділі 3 автором встановлено, що у пацієнтів із ЦАР на тлі гельмінтозу, клінічні симптоми відрізнялися в залежності від стадії паразитування гельмінтів. Автором показано, що найчастіші симптоми у пацієнтів із ЦАР ГГ були: часте чхання, рідкі прозорі рясні випорожнення із носа, позитивний ефект від антигістамінних препаратів (АГП). Але в групі пацієнтів із ЦАР ХГ найчастішими скаргами виявлялися: постійна закладеність носа, густі, в'язкі випорожнення із носа, аносія, відсутність ефекту від АГП. Також були виявлені особливості сенсibilізації хворих на ЦАР з гельмінтозом в залежності від групи порівняння: високий відсоток полісенсibilізації різними побутовими алергенами; переважання поєднання мажорних і мінорних компонентів побутових алергенів; найбільший відсоток моносенсibilізації до кліщів домашнього пилу (які містять сенсibilізуючі мажорні білки Der p1 або Der f1, а гельмінтоз сприяє перехресній реактивності за допомогою білка тропоміозину, який посилює клінічні прояви алергічного риніту).

У розділі 4 автором встановлено, що є наявність особливостей лабораторних показників групи пацієнтів із ЦАР в залежності від стадії паразитування гельмінтів. Так, в групі пацієнтів із ЦАР ГГ було виявлено: активація імунного реагування (на підставі міграційного циклу гельмінтів): підвищення рівня лейкоцитів; функціональної активності фагоцитів (ФЧ, ФІ); підвищення рівня IL-2; IFN- $\gamma$ , загального IgM. А також відзначалася активація алергічного запалення: підвищення рівня еозинофілів крові та назального секрету, підвищення рівня ЕКБ сироватки крові, загальних та

специфічних IgE. Але особливості лабораторних показників групи пацієнтів із ЦАР ХГ мали іншу тенденцію. В цій досліджуваній групі спостерігалася: активація алергічного запалення: підвищення активності Th2-клітин (на підставі підвищення IL-4, IL-5, IL-13); еозинофілів крові, підвищення ЕКБ, загальних та специфічних IgE, розвиток псевдоалергічних проявів: зниження рівня ДАО, підвищення рівня гістаміну, розвиток імунодисфункції: зниження IL-2, IFN- $\gamma$ , зниження рівня лейкоцитів, підвищення рівня моноцитів та лімфоцитів, підвищення вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>) та РБТЛ (спонтанної та стимульованої), підвищення загального IgA, підвищення всіх фракцій ЦІК на фоні зниженого рівня ФЧ та ФІ.

Розділ 5 присвячено ефективності комплексної терапії, яка відрізнялася в залежності від стадії паразитування гельмінтів. Так, лікування в групі пацієнтів із ЦАР ГГ включало: інтраназальну терапію (Азеластина гідро хлорид); антигістамінні засіби (Дезлоратадин); антигельмінтну терапію (Альбендазол); АСІТ до мажорного компонента алергена після проведеної антигельмінтної терапії. Однак, лікувальна тактика хворих на ЦАР ХГ була іншою і використовувалися наступні засоби: інтраназально (комбінований препарат (Полідекса); комплексний бактеріальний лізат (ІРС-19); антигістамінний засіб (Дезлоратадин). Антигельмінтна терапія проводилася засобом альбендазолом, а імунокоригуючу терапію діалізатом лейкоцитів (Імодин) рекомендовано проводити після протигельмінтного лікування. АСІТ до мажорного компонента алергена проводилася після проведеної антигельмінтної та імуномодельючої терапії. Застосування зазначеної комбінації препаратів дозволяє відновити порушення в гуморальній, Т-клітинній ланці імунітету та цитокіновій мережі.

**Обговорення результатів** побудовано як наведення власних результатів, попередніми висновками і інтерпретацією на підставі ґрунтовних та нових даних літератури.

**Оцінка мови та стилю дисертації.** Дисертація та автореферат написані грамотно, стиль викладу матеріалів досліджень, наукових положень, висновків і рекомендацій чіткий, логічний, що забезпечує легкість і доступність їх сприйняття.

**Висновки** відповідають меті та поставленим у роботі задачам.

Як зауваження до дисертації слід зазначити:

Мають місце деякі стилістичні помилки й неточності. Деякі таблиці було б краще надати як діаграми.

Розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження може бути розширений за рахунок порівнянні з даними літератури.

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

При роботі з дисертацією виникли наступні запитання, на які бажано було б отримати відповіді:

1. В чому полягають імунологічні зміни в організмі людини в залежності від стадії онтогенезу гельмінта?

2. Чому, на Вашу думку, у пацієнтів із ЦАР в хронічній стадії паразитування гельмінтів відбувається зниження рівня діаміноксидази та який вплив це має на перебіг захворювання?

3. Як Ви відстежували ефективність проведеної комплексної терапії у досліджуваних пацієнтів?

### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам:**

Дисертаційна робота Бондаренко Тетяни Миколаївни «Клініко-імунологічні особливості, діагностика та лікування пацієнтів з цілорічним алергічним ринітом і гельмінтозом», є самостійною завершеною науково-дослідницькою працею та містить наукові положення та науково обґрунтовані результати. За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Бондаренко Т.М. відповідає вимогам п. 11-13 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Доктор медичних наук, професор,  
провідний науковий співробітник  
лабораторії протимікробних засобів  
ДУ «Інститут мікробіології та імунології  
ім. І. І. Мечникова Національної академії  
медичних наук України»



В. Г. Чернуський



Н. А. Белякова