

## ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Курченка Андрія Ігоровича, завідувача кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, на дисертаційну роботу Бондаренко Тетяни Миколаївни на тему: «Клініко-імунологічні особливості, діагностика та лікування пацієнтів з цілорічним алергічним ринітом і гельмінтозом», подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.618.01 ДУ "ІМІ НАМН" на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія**

*Актуальність обраної теми.* Дисертаційна робота Бондаренко Т.М. на тему: «Клініко-імунологічні особливості, діагностика та лікування пацієнтів з цілорічним алергічним ринітом і гельмінтозом» присвячена вирішенню важливого наукового завдання на сучасному етапі розвитку медичної галузі, а саме з метою удосконалення імунодіагностики коморбідного стану, на увазі гельмінтозу, у пацієнтів із ЦАР та покращення ефективності їх лікування шляхом застосування специфічної алергодіагностики та комплексної терапії.

Алергічний риніт являє собою глобальну проблему охорони здоров'я. За даними фахівців ARIA ця хвороба вражає до 40% населення Земної кулі. Різноманітність клініко-імунологічних проявів цілорічного алергічного риніту, недостатня ефективність проведення специфічної імунотерапії причинними побутовими алергенами, відсутність чітких підходів до лікування призводить до помилок в діагностиці та терапії пацієнтів на ЦАР і, таким чином, сприяє доцільності більш глибокого вивчення етіологічних чинників та імунологічних розладів у пацієнтів з даною патологією. Достатньо досліджень, у яких підтверджується наявність зв'язку між частотою гельмінтозів і алергічними захворюваннями. Особливості взаємодії імунної системи людини та гельмінтів можуть як сприяти розвитку алергологічного захворювання, так і посилювати вже наявну алергологічну патологію. Крім того, алергічний риніт є найбільш зручним об'єктом вивчення алергічного процесу на увазі цілорічного перебігу та постійного синтезу маркерів алергічного запалення. За даними літератури, фахівці відзначають, що гельмінти можуть підвищувати частоту псевдоалергічних або токсико-алергічних реакцій. Тому на фоні гельмінтозів алергічні захворювання мають бурхливий перебіг і можуть бути резистентними до традиційної антиалергічної терапії.

Дослідження, проведене автором з метою удосконалення імунодіагностики коморбідного стану, на увазі гельмінтозів, у пацієнтів із ЦАР та покращення ефективності їх лікування шляхом застосування специфічної алергодіагностики та комплексної терапії, має важливе науково – практичне значення.

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової діяльності кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П.Л.Шупика. Вона є фрагментом НДР «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. Автором проведено дослідження пацієнтів та аналіз клінічних, алергологічних та імунологічних показників у пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом та гельмінтозом.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Використання сучасних методів досліджень, достатня кількість експериментальних даних, їх статистична обробка та порівняння із даними інших дослідників дозволило Бондаренко Т.М. в дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

При виконанні роботи дисертантом використано сучасні і адекватні з точки зору вирішення поставлених завдань методи досліджень, які ґрунтувались на засадах консенсусу з медичної біоетики та принципах доказової медицини. За допомогою сучасного методу імунофлюоресцентного аналізу (ImmunoCAP, виробник Phadia, Швеція) визначався рівень специфічних IgE до мажорних та мінорних компонентів побутових алергенів, ЕКБ в сироватці крові. Для проведення визначення гістаміну використовували вискоєфективний рідинний хроматограф «Хроматограф-500 №27». Визначення концентрації ДАО у сироватці крові здійснювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) із використанням тест-системи «ВСМ-diagnostik». Сучасні імунологічні методи обстеження хворих проводилися за допомогою проточного цитофлюориметра FACSCalibur («Becton Dickinson», США) для фенотипування лімфоцитів. Визначення цитокінів (IL-2, 4, 5, 10, 13, IFN- $\gamma$ ), концентрації загальних імуноглобулінів класу М, G, А, Е в сироватці крові, а також, визначення імуноглобулінів класу М (IgM) та G (IgG) до гельмінтів *Ascaris lumbricoides* та *Toxocara canis* проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу. Для обробки отриманих результатів експериментів використовувалися математико-статистичні методи.

Дисертант детально проаналізував особисті результати експериментів, провів їх критичне порівняння із даними інших дослідників, чітко і логічно сформулював наукові положення та висновки.

Запропоновані автором практичні рекомендації ґрунтуються на об'єктивних даних результатів досліджень і відображають доцільність їх подальшого застосування у науковій, медичній та навчально-освітній сферах.

Перераховане вище дозволяє оцінити наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертаційній роботі Бондаренко Т.М., як цілком обґрунтовані.

**Достовірність і новизна положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Бондаренко Т. М., ґрунтується на: раціональному розподілі пацієнтів на групи; достатньому обсязі виконаних клініко-імунологічних досліджень; використанні адекватних і

загальноновизнаних методів досліджень для виконання поставлених завдань. Цифрові результати досліджень оброблено у відповідності із правилами альтернативної і рядової варіаційної статистики. Визначено різні статистичні абсолютні та відносні показники: середня арифметична величина, її стандартне квадратичне відхилення, критерій достовірності відмінності порівняних величин Ст'юдента.

Викладене вище засвідчує те, що сформульовані в дисертаційній роботі Бондаренко Т.М. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації – обґрунтованими, а їх наукова новизна полягає в наступному. Дисертантом, на прикладі власноручно обстежених пацієнтів (в клініці «Форпост», яка є базою кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика) і проаналізованих результатів клініко-імунологічних досліджень, уточнено наукові дані щодо етіологічного значення гельмінтозу у перебігу ЦАР, 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 АСІТ.

***Повнота викладу сформульованих у дисертації наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях та авторефераті.*** Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації кандидатської дисертації Бондаренко Т.М. оприлюднено і обговорено на 7 наукових форумах (з'їздах і конференціях), 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.

У матеріалах дисертації після викладення наукових результатів кожного її розділу автором представлено перелік власних робіт, в яких ці результати опубліковано.

Автореферат дисертаційної роботи Бондаренко Т.М. викладено (на 24 сторінках машинописного тексту, містить 8 рисунків) із дотриманням вимог МОН України. Автореферат складається із загальної характеристики дисертаційної роботи, основних положень змісту кожного її розділу з

результатами досліджень та їх аналізом, висновків, практичних рекомендацій, списку опублікованих праць, анотацій українською, російською та англійською мовами. Матеріали автореферату є ідентичними дисертації, досить ґрунтовно розкривають основні її положення і дозволяють сформулювати повне уявлення про дисертаційну роботу в цілому.

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

**Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи.** Кандидатська дисертація Бондаренко Т.М. викладена на 185 сторінках машинописного тексту, містить 39 таблиці і 9 рисунків. Структура дисертації класична, складається із вступу, 5 розділів основної частини (огляд літератури, матеріали і методи, 3 розділи власних експериментальних досліджень), окремого розділу з аналізом та узагальненням результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

**У вступі** лаконічно і переконливо обґрунтовано актуальність для медичної галузі вирішення задачі підвищення ефективності лікування та імунодіагностики пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом та гельмінтозом, розробка комплексної (алерген-специфічної, імуномодулюючої та антигельмінтної) терапії. 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.

**Розділі 1 «Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, імунологічні механізми алергічного цілорічного риніту, що перебігає на тлі гельмінтозу»**, який є оглядом літератури і складається із 6 підрозділів. У розділі досить глибоко і критично проаналізовано сучасний стан знань щодо: особливостей патогенезу та сучасного погляду на діагностичні алгоритми та лікування цілорічного алергічного риніту; розповсюдженість гельмінтозів та зв'язок гельмінтів з алергічними захворюваннями; імунологічні механізми впливу гельмінтів на організм людини; вплив гельмінтозу на розвиток псевдоалергічних проявів; розглянуті сучасні аспекти діагностики гельмінтозу та перспектив розробки комплексного підходу до лікування пацієнтів із ЦАР та гельмінтозом, як коморбідним станом.

**Розділ 2 «Матеріали та методи»** складається із 5 підрозділів. Методологія та методика дослідження ґрунтувалась на засадах консенсусу з медичної біоетики та принципах доказової медицини. Використовувалися наступні сучасні методи дослідження: клінічні; алергологічні (дослідження включали проведення шкірного тестування (прик-тест), визначення специфічних антитіл класу IgE до мажорних та мінорних компонентів побутових алергенів, визначення еозинофільного катіонного протеїну, гістаміну, діаміноксидази крові; імунологічні методи обстеження хворих

грунтувались на оцінці показників природженого та набутого імунітету (дослідження включало фенотипування лімфоцитів, визначення цитокінів (IL-2, 4, 5, 10, 13, IFN- $\gamma$ ), визначення концентрації імуноглобулінів класу M, G, A, E, визначення ЦІК у сироватці крові. Також проводилися цитологічні методи дослідження: ЗАК, риноцитограма, ФЧ, ФІ, НСТ (спонтанний та стимульований), РБТЛ (спонтанного та стимульованого). Проводилася порівняльна характеристика методів виявлення гельмінтів, які включали діагностику: по калу методом товстого мазка (метод Като) та діагностику по сироватці крові із виявленням специфічних антитіл

Повнота викладення автором методів досліджень є цілком достатньою для оцінки їх сучасності, обґрунтованості вибрану цих методів з точки зору виконання поставлених завдань, забезпечення якості проведення експериментів та можливості їх відтворення.

**Розділ 3 «Клініко-лабораторні особливості перебігу цілорічного алергічного риніту із супутнім гельмінтозом»** містить важливі з наукового-прикладної точки зору дані (отримані дисертантом на основі досвіду практичної роботи і аналізу власних результатів досліджень, виконаних в клініці «Форпост», яка є базою кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, щодо клінічних проявів цілорічного алергічного риніту в залежності від стадії онтогенезу гельмінтів. Автором встановлено, 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, аносмія, відсутність ефекту від АГП. Також були виявлені особливості сенсibiliзації хворих на ЦАР з гельмінтозом в залежності від групи порівняння: високий відсоток полісенсibiliзації різними побутовими алергенами; переважання поєднання мажорних і мінорних компонентів побутових алергенів; найбільший відсоток моносенсibiliзації до кліщів домашнього пилу (які містять сенсibiliзуючі мажорні білки Der p1 або Der f1, а гельмінтоз сприяє перехресній реактивності за допомогою білка тропоміозину, який посилює клінічні прояви алергічного риніту).

**Розділ 4 «Особливості неспецифічних і специфічних факторів імунної захисту у пацієнтів з цілорічним алергічним ринітом з супутнім гельмінтозом залежно від стадії паразитування»** складається із 3 підрозділів, в які включено результати досліджень автора. 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. 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 ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13); еозинофілів крові, підвищення ЕКБ, загальних та специфічних ІgЕ, розвиток псевдоалергічних проявів: зниження рівня ДАО, підвищення рівня гістаміну, розвиток імунодисфункції: зниження ІЛ-2, ІFN-γ, 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 ІgА, підвищення всіх фракцій ЦІК на фоні зниженого рівня ФЧ та ФІ.

**Розділ 5 «Диференціальний підхід до комплексного лікування пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом та супутнім гельмінтозом залежно від стадії паразитування гельмінтів»**, до нього включено 2 підрозділи, в яких викладено результати 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 проводилася після закінчення антигельмінтної терапії. Однак, лікувальна тактика хворих на ЦАР ХГ була іншою: інтраназально використовувався 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 закінчення протигельмінтного лікування. АСІТ до мажорного компонента алергена проводилася після проведеної антигельмінтної та імуномодельюючої терапії. Застосування зазначеної комбінації препаратів дозволяє відновити імунологічні порушення.

**Розділ “Аналіз та узагальнення результатів досліджень”** містить в певній мірі повторення частини особистих результатів експериментальних досліджень автора, які вже було представлено і проаналізовано в попередніх розділах роботи. Здобувач надає аргументоване наукове пояснення отриманим даним експериментів у тих випадках, коли при зазначеному порівнянні виявлено суттєві відмінності. Простежується обґрунтованість і логічність при узагальненні дисертантом результатів роботи, формулюванні наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. За результатами аналізу та узагальнення даних своїх досліджень, автор формулює основне положення (висновок, рекомендацію) дисертаційної роботи щодо доцільності використання комплексної (алерген-специфічної, імуномодулюючої та антигельмінтної) терапії. для підвищення ефективності лікування та імунодіагностики пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом та гельмінтозом

**Висновки** (їх 6) включають стисле формулювання здобувачем наукових узагальнень, які в сукупності повною мірою відображають теоретичні та практичні результати роботи і вирішення завдання щодо розробки комплексної лікувальної тактики, яка містить застосування базисної інтраназальної, протигельмінтної, імуномодулюючої, АСІТ до мажорних компонентів побутових алергенів, що дозволяє впливати на патогенетичні механізми ЦАР і гельмінтозу (як коморбідного стану) в залежності від стадії онтогенезу гельмінтів та забезпечує досягнення стійкої клінічної ремісії даного захворювання. Висновки сформульовані чітко і зрозуміло, їх послідовність та зміст логічно відображає завершеність дисертаційної роботи.

**Практичні рекомендації** використання результатів дисертаційної роботи Бондаренко Т.М. мають прикладні спрямування: поглиблюють знання про етіопатогенез ЦАР, враховуючи коморбідний стан на увазі гельмінтозу в залежності від стадії онтогенезу; демонструють перспективність застосування комплексної терапії, яка складається із базисної інтраназальної, протигельмінтної, імуномодулюючої, АСІТ до мажорних компонентів побутових алергенів що сприятиме підвищенню якості профілактики, діагностики та лікування ЦАР; використовуються у навчально-педагогічному процесі на кафедрах імунології та алергології, гістології медичних ВНЗ України.

**Список використаних джерел** викладено на 25 сторінках із дотриманням чинних бібліографічних вимог МОН України. Список складено за алфавітним порядком прізвищ перших авторів, чи назви процитованого джерела. Всього в списку 207 джерел, у тому числі: 158 кирилицею та 49 – латиною. Близько 60 % використаних джерел опубліковані за останні 10 років.

**Додатки**, які представлено на 7 сторінках, містять копії титульних аркушів актів впровадження результатів дисертаційної роботи Бондаренко Т. М.

**Зауваження щодо змісту дисертації.** Суттєвих зауважень до змісту дисертації немає.

Перелік і суть запитань, які виникли на етапі опонування дисертації:

1. Який вплив на ефективність АСІТ має наявність гельмінтозу у пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом?
2. На підставі яких показників досліджували псевдоалергічний вплив гельмінтів у пацієнтів з цілорічним алергічним ринітом?
3. Чому Ви вважаєте імунологічну діагностику гельмінтів більш ефективною ніж діагностика по калу?

**Висновок щодо відповідності дисертаційної роботи встановленим вимогам.** Кандидатська дисертація Бондаренко Тетяни Миколаївни «Клініко-імунологічні особливості, діагностика та лікування пацієнтів з цілорічним алергічним ринітом і гельмінтозом» є актуальною, самостійною, завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні. Робота містить нові клініко-імунологічні дослідження та науково обґрунтовані узагальнення, які у сукупності вирішують важливу наукову задачу в галузі імунології та алергології – підвищення ефективності лікування пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом на тлі гельмінтозу.

Дисертаційна робота Бондаренко Т.М. цілком відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій, які визначено п. 11-13 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України, доктор медичних наук, професор



Курченко А.І.