

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук,
професора Солошенко Ельвіри Миколаївни,
завідувача лабораторії алергології ДУ «Інститут дерматології та
венерології Національної академії медичних наук 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.**

1. **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 актуальній проблемі – вивченню клінічних та імунологічних змін показників у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений герпетичною інфекцією першого типу на фоні проведення алерген-специфічної імунотерапії та їх імунокорекція. За останні 10 – 15 років кількість пацієнтів з алергічним ринітом в європейських країнах зросла і досягає 20%. Інфікування вірусною патологією герпесного типу становить 90-95 % дорослого населення і близько 80 % населення інфіковані вірусом герпесу першого типу. Персистуюче алергічне запалення слизової оболонки та дисбаланс в імунній системі, притаманний цілорічному алергічному риніту, може сприяти активації герпетичної інфекції. Загострення герпесвірусної інфекції призводить до порушень в імунній системі і розвитку вторинного імунодефіциту. Головним патогенетичним методом лікування алергічних захворювань IgE залежного типу є алерген-специфічна імунотерапія. Згідно

протоколу надання медичної допомоги хворим на герпесвірусну інфекцію для лікування рецидивів ВПГ1/2 типу використовуються противірусні препарати - інгібітори тимідінкінази. Перспективним методом лікування хворих на герпесвірусну інфекцію є інтерферонотерапія - як замісна, так і за допомогою індукторів синтезу інтерферонів. Однією з властивостей індукторів інтерферону є формування стійкої неспецифічної резистентності організму впродовж тривалого часу після їх введення. Для організації висококваліфікованої допомоги хворим на цілорічний алергічний риніт (ЦАР) необхідно виявлення факторів, які гальмують ефективність лікування, впливають на розвиток ускладнень та провокують появу симптомів захворювання. Між тим, патогенетичні, клінічні та імунологічні особливості протікання ЦАР, ускладненого частими рецидивами ВПГ-1 типу та вплив комплексного лікування (протиалергійного та противірусного одночасно) на реактивність імунної системи дотепер вивчені недостатньо. Тому визначення характеру імунних розладів у хворих на ЦАР, поєднаний з герпесвірусною інфекцією першого типу, та обґрунтування способу їх терапії за допомогою противірусних та імуномодулюючих засобів у поєднанні з алерген-специфічною імунотерапією (АСІТ) є актуальною проблемою для сучасної алергології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Представлена дисертаційна робота виконана в рамках 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 часторецидивуючим ВПГ-1 типу.

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, наукових висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Для підбору хворих на ЦАР, ускладнений частими рецидивами вірусу герпесу першого типу (ЧР ВПГ-1 типу), провели анкетування у 3582 хворих на алергічний риніт (АР) за допомогою спеціально розробленої анкети-опитувача. Після анкетування, з 256 пацієнтів, які пройшли критерії відбору в групу ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу, було відібрано 122 пацієнти на ЦАР середнього ступеня важкості з сенсibiliзацією до плісняви альтернарія та частими рецидивами ВПГ-1 типу (5 – 7 разів на рік) (основна група) та 40 осіб на ЦАР середнього ступеня важкості з сенсibiliзацією до плісняви альтернарія, але без рецидивів ВПГ-1 типу (група порівняння). Обстежені пацієнти були рандомізовані за віком, статтю, частотою загострення ВПГ-1 та причиннозначимим алергенам. Всім пацієнтам дослідної групи та групи порівняння були проведені клінічні та імунологічні обстеження до лікування та після комплексного лікування.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, що надало змогу отримати достовірні результати та зробити комплексні висновки. Під час виконання роботи дисертантом були застосовані сучасні загальноклінічні та імунологічні методи дослідження (визначення фенотипічного вмісту лімфоцитів та їх функціональної активності, фагоцитарної спроможності нейтрофілів та моноцитів, визначення у сироватці крові вмісту загальних IgE, IgG, IgA, IgM, цитокінів, спектру алергенів та вмісту антитіл до мінорних та мажорних компонентів), а також сучасні методи статистичної обробки первинної інформації. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації підтверджується наявністю чітко сформульованих задач дослідження, чималим обсягом проведених досліджень, що свідчить про доцільність їх подальшого застосування у медичній, науковій, практичній та навчально-освітній сфері.

3. Наукова новизна та достовірність положень, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота має наукову новизну, оскільки в роботі

вперше при аналізі даних алергологічного анамнезу 3582 хворих на ЦАР встановлено, що частота виявлення часторецидивуючої форми ВПГ-1 типу у цих пацієнтів складає 7,1%.

Вперше визначено профіль сенсibilізації у хворих на ЦАР з ВПГ-1 типу. При цьому встановлено, що у цих хворих має місце превалювання сенсibilізації до пліснявих грибів (у 91% хворих), з них до роду *Alternaria alternata* (у 86%) і до алергенів кліщів побутового пилу (у 52%).

Доведено, що при ЦАР з сенсibilізацією до грибкових алергенів найчастіше реєструється середньо-тяжкий перебіг, котрий супроводжується більш частим загостренням герпесу.

Вперше визначені сила та характер імунних розладів у хворих на ЦАР середньої тяжкості в поєднанні з часторецидивуючою ВПГ-1 інфекцією. Встановлено, що ЦАР з ВПГ-1 на відміну від ЦАР без ВПГ-1 у хворих перебігає на тлі розладів у Т-системі імунітету – зниженні кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів та натуральних кілерних клітин (НК), зниженні функціональної активності загального пулу Т-лімфоцитів, порушенні поглинальної здатності фагоцитів, підвищенні рівня у сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН- γ), порушенні співвідношення про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10). Доведено, що у хворих на ЦАР з ВПГ-1 та ЦАР без ВПГ-1 спостерігається високий рівень загального та специфічного ІgЕ, зниження метаболічного резерву фагоцитів та їх біоцидності, підвищення у сироватці крові ІЛ-4 та ІЛ-13, порушення співвідношення ІЛ-4/ІФН- γ , у бік превалювання ІЛ-4.

Визначено клініко-імунологічні показники, які дозволяють розширити показання для проведення противірусної та імуномодуючої терапії перед проведенням АСІТ у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений рецидивуючою герпетичною інфекцією – ВПГ-1 типу.

Вперше доведено, що більш ефективним способом лікування хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу є використання комплексного лікування з застосуванням АСІТ, а саме імуномодулятора – рибонуклеїнової кислоти та

індуктора інтерферону – інозин пранобексу на відміну від ацикловіру, який рекомендується за протоколом лікування ВПГ-1 типу.

Встановлено, 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 алергенспецифічної імунотерапії, яка є основним патогенетичним способом лікування ЦАР, сприяє нормалізації співвідношення Тх1 та Тх2 типу, вмісту гама-інтерферону, співвідношення про- та протизапальних цитокінів і підвищенню протівірусного 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 використання сучасного пакету статистичних методик дозволило дисертанту зробити достовірні наукові висновки.

4. Повнота викладення сформованих у дисертації наукових положень, висновків і рекомендацій.

Результати дисертації повністю висвітлені в наукових фахових виданнях. За темою 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 симпозиумах, з них 2 на міжнародному симпозиумі ЕААСІ.

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 ЕААСІ: (м. Барселона, Іспанія, 2014), (м. Лісабон, Португалія, 2019).

5. Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Назаренко Г.І. обсягом 158 сторінок, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку літератури, який включає 163 першоджерел, в тому числі 72 зарубіжних, а також додатків. Робота ілюстрована 8 рисунками та 21 таблицею.

Вступ містить актуальність теми, мету та завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, які викладені чітко та логічно.

Огляд літератури «Цілорічний алергічний риніт у поєднанні з герпесвірусною інфекцією першого типу, як проблема сучасної алергології» представлено 3 підрозділами (1.1. Клініко-імунологічні особливості, діагностика і лікування цілорічного алергічного риніту; 1.2. Клініка, діагностика та лікування герпес - вірусної інфекції першого типу; 1.3. Сучасні погляди на патогенез, клініку, діагностику і способи лікування цілорічного алергічного риніту в поєднанні з герпес - вірусною інфекцією першого типу).

У другому розділі роботи дисертант дає опис матеріалів та методів дослідження (загальна характеристика клінічних досліджень; алергологічні – визначення загального та специфічних IgE методом імунофлюорисценції; методика постановки нашкірних прик -тестів; імунологічні – фенотипування лімфоцитів; визначення вмісту цитокінів ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІНФ γ ; еозинофільного катіонного білку; триптази; загальних імуноглобулінів IgM, IgA, IgG в сироватці крові; специфічної ДНК до вірусів герпесу першого типу; статистичні – обчислення значення середньої арифметичної величини і її стандартного квадратичного відхилення ($M \pm m$), визначення достовірності отриманих результатів за критерієм достовірної відмінності величин χ^2 Пірсона при різниці достовірності $p < 0,05$), які є достатньо сучасними та повністю відповідають поставленій меті та завданням.

Третій розділ «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 сенсibilізації 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» автор роботи 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, перед початком АСИТ дисертант пропонує вивчати показники системного та місцевого імунітету для проведення адекватної імунотерапії.

З метою підвищення ефективності АСИТ хворим на ЦАР з ЧР ВПГ-1 рекомендується призначати перед проведенням лікування імуномодулятор (рибонуклеїнову кислоту), а при рецидиві ВПГ-1 типу в період АСИТ – 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 способом лікування алергічного риніту, сприяє нормалізації співвідношення Тх1 та Тх2 типу, вмісту ІНФγ та підвищенню противірусного імунітету.

Для встановлення етіологічного діагнозу ЦАР, рекомендується визначення вмісту 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 АСИТ до побутових, епідермальних та грибкових алергенів.

Для оптимізації АСИТ рекомендовано використовувати стандартизовані алергени за головними алергенними білками, а у випадку сенсibiliзації до пліснявих грибів роду *Alternaria alternata* бажано застосовувати високоочищений головний білок цієї плісняви (Alt a1).

Із недоліків роботи слід відзначити такі:

1. У деяких розділах дисертації доцільно було б скорегувати стиль викладання матеріалу, а деякі із великих таблиць (табл. 4.3; 4.4; 4.6)

продублювати діаграмами або малюнками (графіками), що аналогічно доцільно було б зробити і в авторефераті.

2. В першому висновку точніше було вказати не про обстеження 3582 хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1, а про їх анкетування, після якого повному обстеженню підлягало 162 хворих .

3. В третьому висновку доцільніше було б представити переважно порушення клітинної ланки імунітету, а в в четвертому - гуморальної

При ознайомленні з дисертацією виникли деякі питання:

1. В зв'язку з чим для лікування пацієнтів на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу і сенсibilізацією до плісняви *Alternaria alternata*, був використаний високоочищений білок цієї плісняви – «Alt a1», а не її екстракт?

2. Чому в комплексній терапії пацієнтів дослідної групи був запропонований індуктор інтерферону - інозин пранобекс, як альтернатива лікування ацикловіром?

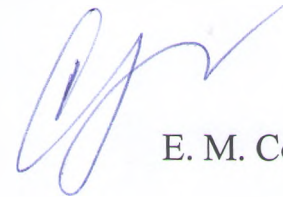
ВИСНОВОК

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», 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 кандидата 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 – визначення характеру імунних розладів у хворих на цілорічний алергічний риніт, поєднаний з герпесвірусною інфекцією першого типу та ефективність їх корекції за допомогою противірусних та імуномодулюючих засобів у поєднанні з алерген-специфічною імунотерапією.

За своєю актуальністю, науковою та практичною значущістю, одержаними результатами та об'ємом досліджень, кількістю наукових

публікацій та рівнем впровадження, робота Назаренко Г.І. 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.

Завідуючий лабораторією алергології
ДУ «Інститут дерматології та венерології
НАМН України», д. мед. н., професор



Е. М. Солошенко

