

В І Д З И В

офіційного опонента доктора медичних наук, професора С.Б.Безшапчного на дисертацію Наумової Ольги Олександрівни «Підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт на основі використання молекулярної алергодіагностики», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю **14.01.19** – оториноларингологія

Актуальність теми. Дисертаційна робота Наумової О.О. «Підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт на основі використання молекулярної алергодіагностики» присвячена актуальній проблемі сучасної оториноларингології, обумовленій високою поширеністю сезонного алергічного риніту серед населення (близько 21%), складністю діагностики і лікування. Нерідко це захворювання стає причиною виникнення різних форм риносинуситів, ларингітів, уражень середнього вуха. Часто алергічні риніти сполучаються із захворюваннями нижніх дихальних шляхів: бронхіальною астмою та астматичним бронхітом, можуть передувати розвитку поліпозних форм риносинуситів. Стійке утруднення носового дихання, яке є одним з постійних симптомів алергічного риніту, може бути причиною розладів серцево-судинної та нервової систем. У хворих на алергічний риніт суттєво погіршується якість життя.

Однією з форм алергічного риніту є сезонний, який викликається в основному пилком рослин. Це захворювання характеризується гострими алергічними запальними змінами в слизових оболонках переважно верхніх дихальних шляхів та очей, має чітко повторюваний сезонний характер і збігається з періодом цвітіння певних рослин.

Сезонний алергічний риніт може поєднуватися з перехресною харчовою алергією, клінічні прояви якої характеризуються великою різноманітністю. Характерними є шкірні прояви і вигляді кропив'янки, оральний алергічний синдром та атопічний дерматит.

Висока поширеність сенсibilізації до пилку дерев сприяє розвитку перехресної реактивності до харчових білків рослинного походження та формуванню орального алергічного синдрому у хворих на сезонний алергічний риніт. Перехресні реакції між харчовими алергенами та пилком обумовлені загальними антигенними детермінантами, що містяться в цих алергенах.

Автор дисертаційної праці при опрацюванні літературних джерел з'ясувала про вплив діаміноксидази, основного ферменту, що бере участь у метаболізмі гістаміну, на прояви харчової алергії у хворих на алергічні захворювання. Але відносно пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з сенсibilізацією до пилку дерев це не стосувалося. В зв'язку з цим автором зроблено висновок про необхідність дослідити зміни рівня діаміноксидази та її вплив на перебіг харчової алергії у хворих на сезонний алергічний риніт.

Автор всебічно проаналізувала проблему, що виникла навколо сезонного алергічного риніту з перехресною харчовою алергією, провела її ґрунтовне дослідження, результатом якого стало більш глибоке розуміння окремих ланок патогенезу, а значить і якості діагностики та лікування.

Враховуючи все вищезгадане можна зробити висновок, що проблема, піднята автором дисертаційної праці Наумовою О.О., є актуальною, її вирішення необхідне як в теоретичному плані, так і важливе для практичної охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів.

Автором доповнено наукові дані щодо частоти та структури сенсibilізації до алергенів пилку дерев та харчових алергенів рослинного

походження у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією.

Встановлені особливості імунологічної реактивності пацієнтів із сезонним алергічним ринітом із сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією, які полягають у зниженні рівня секреторного IgA в секреті ротової частини глотки, підвищенні рівня реакінових антитіл класу IgE.

За допомогою молекулярної алергодіагностики визначено структуру сенсibilізації до мажорного (Betv1) та мінорних (Bet v2 Bet v4) рекомбінантних алергенів пилку берези як основного алергену пилку дерев у досліджуваних пацієнтів. Визначено також структуру сенсibilізації до рекомбінантних алергенів персику у цих хворих.

Автором вперше обґрунтовано доцільність застосування додаткових молекулярних технологій діагностики, що дозволяють реєструвати наявність мажорних та мінорних причинно-значущих алергенів, які відповідають за розвиток основної та перехресної сенсibilізації у досліджуваних хворих.

Вперше встановлено, що у осіб з сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією низький рівень діаміноксидази крові зустрічається значно частіше, ніж у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом без харчової алергії.

Запропоновано алгоритм діагностики синдрому низької толерантності до гістаміну у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією та без неї.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

Автором визначено клініко-імунологічні особливості перебігу сезонного алергічного риніту з сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією, які відрізняються від звичайної клінічної картини сезонного алергічного риніту без харчової алергії.

Показано, що визначення рівня діаміноксидази крові дозволяє виявляти пацієнтів із синдромом низької толерантності до гістаміну та підвищити ефективність їх лікування.

Розроблено алгоритм діагностики перехресної харчової алергії у хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibiliзацією до пилку дерев з харчовою алергією, який дозволяє виявляти сенсibiliзацію до конкретних компонентів алергенів і оптимізувати вибір елімінаційних заходів шляхом відповідної дієтотерапії та специфічної імунотерапії алергенами.

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

Дисертаційна робота Наумової О.О. «Підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт на основі використання молекулярної алергодіагностики» виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на великому клінічному матеріалі, даних ґрунтовних лабораторних досліджень.

Робота базується на достовірному і статистично достатньому матеріалі – результатах обстеження 1590 хворих на сезонний алергічний риніт. Наукові положення дисертаційної роботи базуються на достатньому клінічному матеріалі, методи дослідження, що були використані, цілком дозволять вирішити поставлені наукові задачі.

Всі основні наукові положення дисертаційної праці, висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на реальних даних, є об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі наукові та практичні узагальнення та є логічним підсумком проведених досліджень. Тому обґрунтованість і достовірність положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації у повній мірі відображені у 8 наукових працях, в тому числі 1 публікація у виданні, що

входить до міжнародних наукометричних баз даних та іноземних видань, 5 праць у фахових медичних наукових виданнях, атестованих ДАК України, 2 тези – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Автореферат написаний у відповідності до змісту дисертаційної роботи і повністю відображає суть її основних положень, актуальність, новизну та висновки.

Оформлення дисертації та її структура.

Дисертацію викладено державною мовою на 144 сторінках друкованого тексту. Робота складається із вступу, 6 розділів, в т.ч. огляду даних літератури та 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, що містить 186 робіт, із яких 50 кирилицею та 136 латиницею. Робота містить 23 таблиці та 32 рисунки.

Вступ відповідає загальноприйнятим вимогам, включає актуальність теми, мету, задачі, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну, практичну значимість отриманих результатів. Актуальність визначено чітко, вона базується на результатах сучасних наукових досліджень.

Автор наукової праці чітко сформулювала **ціль дослідження**: підвищити якість діагностики та вдосконалити методику прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією шляхом застосування сучасних методів молекулярної алергодіагностики. Досягнення поставленої мети можливе при послідовному виконанні семи завдань дослідження.

I розділ – огляд літератури викладений на 17 сторінках автор поділяє на 4 підрозділи. В ньому наведені вичерпні, всебічні відомості стосовно досліджуваної проблеми.

Аналіз літературних даних свідчить про значну поширеність сезонного алергічного риніту, високу частоту перехресної реактивності до харчових продуктів рослинного походження, недостатні можливості рутинної специфічної діагностики. Така ситуація диктує необхідність впровадженню

інноваційних методів діагностики, створення сучасних протоколів діагностики перехресної харчової алергії у відповідних категорій хворих та раціонального їх відбору для проведення СІТ-терапії, чого можна досягти за рахунок використання сучасних методів молекулярної алергодіагностики.

Проведений огляд літератури є підґрунтям для розробки даної наукової праці.

У II розділі – Матеріали та методи дослідження, викладеному на 15 сторінках, автор дає вичерпну характеристику діагностичних та лікувальних методик, алгоритм їх застосування.

Перша частина дослідження полягала в анкетуванні хворих на сезонний алергічний риніт. В подальшому всі пацієнти з підозрою на наявність гіперчутливості до певних алергенів пройшли тестування з екстрактами побутових, епідермальних, харчових та пилоквих алергенів.

Серед усіх пацієнтів у 217 виявлено сенсibiliзацію до пилку дерев.

Їх було поділено на 2 групи. До 1-ї групи увійшло – 102 пацієнти із сезонним алергічним ринітом із сенсibiliзацією до пилку дерев. До 2-ї групи - 115 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом із сенсibiliзацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією.

Серед методів обстеження застосовували ендоскопічне дослідження порожнини носа, дослідження транспортної активності миготливого епітелію слизової оболонки носової порожнини (сахаринова проба).

Алергологічні дослідження включали шкірні проби з алергенами прик-тести визначення кількості еозинофілів в носовому секреті.

Методи імунологічного аналізу включали велику кількість показників: визначення рівня загального імуноглобуліну Е в сироватці крові, стану цитокінів та IgG4у сироватці крові, Визначення концентрації специфічних IgE до рекомбінантних алергенів у сироватці крові, рівня діамінооксидази у сироватці крові.

Автором описано методики обстежень, всі вони відповідають сучасним

вимогам. Висвітлено методи статистичної обробки отриманих даних.

III розділ – викладено на 15 сторінках, присвячений вивченню клініко-імунологічних особливостей сезонного алергічного риніту у осіб з сенсibiliзацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією.

Результати оториноларингологічного обстеження пацієнтів обох груп в період загострення сезонного алергічного риніту підтвердили наявність у осіб з перехресною харчовою алергією та без неї в однаковій мірі виражених порушень носового дихання, зміни стану слизової оболонки порожнини носа та ступеня порушення транспортної активності миготливого епітелію слизової оболонки носа.

Дослідження показують, що приєднання до сезонного алергічного риніту із сенсibiliзацією до пилку дерев перехресної харчової алергії призводить до більш тяжкого клінічного перебігу алергічного риніту, формування позареспіраторних симптомів захворювання, розвитку його загострень після закінчення періоду полінації рослин, посилення проявів перехресної харчової алергії при вживанні фруктів в період пилкування дерев.

У IV розділі – викладеному на 26 сторінках, автором представлено результати алергологічної діагностики сезонного алергічного риніту з перехресною сенсibiliзацією за допомогою традиційних та рекомбінантних алергенів.

Автором переконливо доведено, що, крім традиційних екстрактів алергенів, доцільно використовувати молекулярну алергодіагностику із застосуванням рекомбінантних алергенів.

Запропоновано алгоритм діагностики для досліджуваних пацієнтів, який є зручним для застосування лікарями різного фаху. використання цього алгоритму дозволяє суттєво підвищити якість діагностики даного патологічного стану, прогнозувати його подальший перебіг.

У V розділі, викладеному на 8 сторінках, автор подає діагностичні та прогностичні можливості оцінки рівня діаміноксидази крові у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією.

Базуючись на результатах проведеного дослідження, всім пацієнтам з виявленим зниженням рівня діаміноксидази крові автором рекомендована безгістамінна дієта або дієта з низьким вмістом гістаміну. Вказано, що синдром низької толерантності до гістаміну й досі залишається маловивченою проблемою в медицині, яка потребує проведення подальших досліджень.

Висновки дисертації логічно витікають з поставлених цілі та задач дослідження, відбивають суть проведеної роботи. Практичні рекомендації обґрунтовані, їх раціонально використовувати у клінічній практиці оториноларингологів, алергологів поліклінік та стаціонарів.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Зауваження:

1. В роботі зустрічаються невдалі вирази, поодинокі граматичні та стилістичні помилки.
2. Окремі таблиці перевантажені цифровим матеріалом для більшої наочності їх слід було б доповнити діаграмами.
3. У розділі практичні рекомендації пункти 2 та 7 носять характер висновків, не несуть спрямованості на практичне застосування.
4. У практичних рекомендаціях Ви говорите про алгоритми: визначення рівня діаміноксидази, діагностики сезонного алергічного риніту, хоча про суть самих алгоритмів нічого не говориться.
5. У роботі Ви вказуєте, що одним із об'єктивних критеріїв ефективності терапії хворих на алергічний риніт є зменшення відсоткового вмісту еозинофілів у носовому секреті в процесі лікування, але у висновках і практичних рекомендаціях Ви про це не згадуєте.
6. Дослідження транспортної функції миготливого епітелію слизової

оболонки порожнини носа автором проведено, але його результат у висновках не висвітлено.

7. У висновках та практичних рекомендаціях нічого не згадується про ендоскопічні дослідження пацієнтів з алергічним ринітом, хоча у роботі такі дослідження проводились.

Запитання:

1. В темі Вашої наукової праці поняття «молекулярна алергодіагностика» є основою підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування. Про неї згадується і в меті дослідження. Чому у висновках і практичних рекомендаціях Ви не використовуєте поняття «молекулярна алергодіагностика»?
2. Чи потрібно взагалі проведення ЛОР-ендоскопії для досліджуваного Вами контингенту пацієнтів? Чи може бути динаміка ендоскопічних змін порожнини носа певним критерієм ефективності лікування?
3. З практичних рекомендацій повною мірою не зрозуміло, в яких саме випадках слід проводити визначення рівня діаміноксидази в сироватці крові хворим на сезонний алергічний риніт? Можливо краще таке дослідження проводити усім пацієнтам, у котрих є анамнестичні дані, що опосередковано вказують на поєднання алергічного риніту з перехресною харчовою алергією?

Однак вищенаведені зауваження не носять принципового характеру, не знижують загальної цінності дисертаційної праці, не впливають на позитивну оцінку роботи а носять рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Наумової Ольги Олександрівни на тему «Підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт на основі використання молекулярної алергодіагностики» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – підвищення якості діагностики та вдосконалення методики прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією шляхом застосування сучасних методів молекулярної алергодіагностики, що має суттєве значення для оториноларингології.

За актуальністю, рівнем досліджень і обсягом роботи, науковою новизною та практичним значенням дисертація відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти і науки України щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автору може бути присуджено ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент:

Заслужений діяч науки і техніки України,
завідувач кафедри оториноларингології
з офтальмологією

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,
доктор медичних наук, професор

С.Б. Безшапочний