

Відзив

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

Актуальність теми.

Алергічні захворювання внаслідок вкрай високої їх розповсюженості серед населення в останні роки остаточно стали глобальною медичною та соціальною проблемою. Так, за даними ARIA 2012, на алергічний риніт страждає більш, ніж 500 млн. людей у світі, більшість з яких є хворі на поліноз. За даними багатьох дослідників, поширеність полінозу в світі коливається від 7 до 22%, а в Україні складає 3-8%.

В останні роки САР все частіше поєднується з перехресною харчовою алергією (ПХА). Актуальність теми поєднання САР з ПХА підтверджується статистичними даними про те, що для 40-70% хворих на САР характерна наявність харчової алергії (ХА). При цьому перехресні реакції між харчовими алергенами та пилом рослин обумовлені загальними антигенними детермінантами, що містяться в цих алергенах. Клінічні прояви ПХА характеризуються поліморфізмом. Для неї найбільш характерними шкірними проявами є кропив'янка та оральний алергічний синдром (ОАС).

Останнім часом в клінічній практиці все більше значення набуває молекулярна діагностика алергії. Використання молекулярної алергодіагностики дозволяє виявити сенсibiliзацію до головних (мажорних) та мінорних компонентів алергенів (специфічних білків), що вкрай важливо при призначенні хворим специфічної імунотерапії (СІТ) алергенами. Важливо, що застосування молекулярних методів дає можливість провести високоспецифічну діагностику, за допомогою якої можна прогнозувати тяжкість проявів ХА у хворих на САР.

В деяких дослідженнях вивчався синдром низької толерантності до гістаміну (СНТГ), який проявляється зниженням рівня діаміноксидази (ДАО) – основного ферменту, який бере участь у метаболізмі гістаміну, та його вплив на прояви ХА у хворих на АЗ, але це не стосувалося хворих на САР з сенсibiliзацією до пилку дерев. В зв'язку з цим встановлення рівня зниження ДАО та його вплив на перебіг ХА у пацієнтів з САР є актуальним.

Таким чином, висока поширеність перехресної реактивності до харчових продуктів рослинного походження у хворих на САР з наявністю ПХА диктує необхідність оптимізації існуючих підходів до специфічної діагностики та лікування хворих на САР з ПХА, одним з яких може бути застосування сучасних методів молекулярної алергодіагностики. Тому вважаю, що тема дисертаційної роботи Наумової О.О. є актуальною.

Зв'язок наукової роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» «Удосконалити схеми комплексного лікування хворих на алергічний риніт із застосуванням пробіотичних препаратів» (№ держреєстрації 0110 У 010063). Здобувач є відповідальним виконавцем даної науково-дослідної роботи.

Наукова новизна та теоретичне значення дослідження.

Дисертантом доповнені наукові дані щодо частоти та структури сенсibiliзації до алергенів пилку дерев та харчових алергенів рослинного походження у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією.

Уточнені дані відносно клінічних особливостей сезонного алергічного риніту з сенсibiliзацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією, які полягають у більш тяжкому перебігу сезонного алергічного риніту за рядом ознак: постійне погіршення носового дихання та нюху, свербіння у порожнині носа, більш пізньому розвитку перехресної харчової алергії, ніж риніту, загостренні АР після закінчення полінації рослин, посилення проявів харчової алергії при вживанні фруктів в період пилкування дерев, наявності додаткових до алергічного риніту симптомів у вигляді орального алергічного синдрому,

ринокон'юнктивіту, хронічної кропив'янки, болю в животі, шкірного висипу при вживанні причинно-значущих харчових продуктів-алергенів.

Автором 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 порівняно з контрольною групою, а при наявності перехресної харчової алергії – у значному переважанні рівня антитіл класу IgG4.

Визначено за допомогою молекулярної алергодіагностики структуру сенсibilізації до мажорного (Betv1) та мінорних (Betv2, Betv4) рекомбінантних алергенів пилку берези як основного алергену пилку дерев у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом із сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією.

Дисертант за допомогою молекулярної діагностики визначив структуру сенсibilізації до рекомбінантних алергенів (Prup1-R10, Prup3-LTP, Prup4) персику у хворих на САР з перехресною харчовою алергією.

Було обґрунтовано доцільність застосування додаткових молекулярних технологій алергодіагностики, які дозволяють реєструвати наявність мажорних та мінорних причинно-значущих алергенів, що відповідають за розвиток основної та перехресної сенсibilізації у хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibilізацією до пилку дерев. Це дозволяє виявляти істинну сенсibilізацію до причинно-значущих алергенів та оптимізувати вибір набору алергенів та терміни початку специфічної імунотерапії.

Вперше дисертантом було встановлено частоту виникнення синдрому низької толерантності до гістаміну, вивчені показники діаміноксидази крові у хворих на САР з сенсibilізацією до пилку дерев з наявністю перехресної харчової алергії та без неї, та показано, 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. Запропонований оригінальний 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.

В дисертаційній роботі проведено наукове та практичне дослідження важливої задачі сучасної оториноларингології та алергології – підвищення ефективності лікування сезонного алергічного риніту з перехресною харчовою алергією та без неї.

За допомогою шкірного тестування та лабораторних методів діагностики визначено спектр причинно-значущих алергенів та спектр специфічних IgE-антитіл до мажорних і мінорних алергенів у хворих на САР з сенсibilізацією до пилку дерев та наявністю перехресної харчової алергії, що дозволить практикуючим лікарям підвищити результати специфічної імунотерапії полінозу. Отримані дані дозволяють лікарям визначити 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

Робота показала, що застосовуючи в повсякденній практиці молекулярну алергодіагностику можна прогнозувати розвиток важких анафілактичних реакцій у пацієнтів з перехресною харчовою алергією.

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

Визначення рівня діаміноксидази крові дозволяє виявляти пацієнтів з синдромом низької толерантності до гістаміну та підвищити ефективність їх лікування.

Розроблені алгоритми дозволяють покращити діагностику перехресної харчової алергії у хворих на сезонний алергічний риніт, синдром низької толерантності до гістаміну, оптимізувати відбір пацієнтів для проведення

специфічної імунотерапії алергенами та прогнозувати її ефективність до початку проведення відповідного лікування.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і 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 та статистичного аналізу.

Автором проаналізовано результати обстеження 1590 хворих на поліноз, з яких 217 хворих із сенсibiliзацією до пилку дерев, які були досліджені більш детально та визначена також і харчова алергія. Дисертантом особисто зібрані клінічні матеріали, виконані клініко-лабораторні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз, сформовані основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на захист.

Застосовані в дисертації методи дослідження адекватні поставленим завданням, вони є сучасними і високоінформативними. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірність отриманих результатів. Назва дисертації цілком відповідає її змісту. Всі головні наукові положення дисертації висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, є об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі наукові та практичні узагальнення та являються логічним підсумком проведених досліджень.

Тому обґрунтованість і достовірність положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Основні фрагменти дисертаційної роботи висвітлені 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.

У опублікованих статтях повністю викладено всі дані клінічних та лабораторних досліджень, які мають закономірні висновки, аргументовані узагальнення і практичні рекомендації.

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, який 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 195 робіт, із яких 50 кирилицею та 145 латиницею. Робота містить 23 таблиці та 32 рисунки.

Послідовність викладу та оцінка змісту дисертації.

Дисертація написана державною мовою на 144 сторінках машинописного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, їх застосування, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що включає 186 джерела, із яких 50 кирилицею та 136 латиницею. Робота містить 23 таблиці та 32 рисунки.

У вступі автор досконало висвітлює актуальність та своєчасність дослідження, чітко окреслює мету та завдання. Сформульований дисертантом висновок підкреслює актуальність даної теми та дає обґрунтування та напрямки для проведення власних досліджень.

Розділ 1 «Огляд літератури» написаний на 17 сторінках, містить сучасні літературні джерела за темою дисертації, у ньому, як і належить, чітко висвітлені різні аспекти проблеми. Розділ структурований на 4 підрозділи. Автор чітко подає дані літератури щодо патогенезу сезонного алергічного

риніту та механізмів перехресної реактивності, показує актуальність теми перехресної харчової алергії у даної групи пацієнтів, важливості застосування молекулярної алергодіагностики для удосконалення діагностики та прогнозу ефективності СІТ. В цьому розділі автором вміло показано необхідність діагностики синдрому низької толерантності до гістаміну у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією та без неї.

Проведений аналіз сучасної літератури вказує на рівень та глибоке розуміння автором складності досліджуваної проблеми.

Зауважень по даному розділу немає.

Розділ 2 – матеріал та методи дослідження. В даному розділі автором чітко висвітлений дизайн дослідження, критерії розподілу хворих за групами дослідження, що значно покращує розуміння суті дисертації. Автором методично правильно обрано сучасні та інформативні методи алергодіагностики. Використання описаних в даному розділі методик дало можливість отримати достовірні результати. В дослідження включено достатню за об'ємом кількість хворих, підбір груп дослідження є репрезентативним.

У 3 розділі дисертант приводить результати вивчення клінічних особливостей перебігу САР з сенсibiliзацією до пилку дерев та наявністю ПХА. Результати дослідження показали більш тяжкий клінічний перебіг САР із супутньою ПХА за рядом клінічних ознак (постійне погіршення носового дихання, нюху та свербіння у носі), більш пізній розвиток ПХА, ніж САР, загострення АР після закінчення періоду полінації рослин, посилення проявів ПХА на фрукти в період пилкування дерев, наявність додаткових до АР симптомів у вигляді ОАС, ринокон'юнктивіту, хронічної кропив'янки, болю в животі, шкірного висипу при вживанні причинно-значущих харчових продуктів-алергенів. У даному розділі автор чітко показує існування відмінностей в результатах оториноларингологічного обстеження пацієнтів обох груп в період загострення САР, що виражається в наявності у осіб з ПХА виражених порушень носового дихання, змін стану слизової оболонки порожнини носа. У даному розділі дана характеристика імунологічних порушень, які спостерігаються у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з

перехресною харчовою алергією та без неї. Автором не було знайдено істотних відмінностей у цих групах.

В 4-му розділі автор наводить результати проведеної алергологічної діагностики сезонного алергічного риніту з перехресною харчовою алергією та без неї за допомогою традиційних та рекомбінантних алергенів. Представлено структуру сенсibilізації до мажорних та мінорних алергенів пилку берези та показано, що мажорні (Bet v1) компоненти алергену берези однаково часто виявляються у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією та без неї (98 та 100% випадків, відповідно). Виявлено, що частота сенсibilізації до мінорних алергенів (Betv2, Betv4) пилку берези також однакова та не залежить від наявності перехресної харчової алергії.

У даному розділі дається порівняльний аналіз інформативності декількох видів алергологічного обстеження: анамнез, прик-тести та рівень специфічних IgE. Встановлено, що результати шкірного тестування з харчовими алергенами у хворих на САР продемонстрували меншу інформативність для діагностики ПХА, ніж при виявленні гіперчутливості до пилоквих алергенів. Автором представлено результати компонентної (молекулярної) алергодіагностики, які дали можливість вперше в Україні проаналізувати структуру сенсibilізації до рекомбінантних алергенів фруктів (Prup1-PR10, Prup4, Prup3- LTP). В результаті чого була виявлена сенсibilізація до LTP-білків переносників ліпідів (які викликають тяжкі анафілактичні реакції) у 11,5% пацієнтів. Дисертантом продемонстровано, що рання діагностика такої сенсibilізації дає можливість запобігти розвитку важких анафілактичних реакцій у даної групи пацієнтів та своєчасно призначити їм елімінаційну дієту.

Автором встановлений кореляційний зв'язок між ступенем сенсibilізації до мажорного алергену берези Betv1 та рекомбінантного алергену персику Prup1-PR10.

Автором запропонований алгоритм діагностики сезонного алергічного риніту з перехресною харчовою алергією, який дозволяє суттєво підвищити якість діагностики даного патологічного стану, прогнозувати його подальший перебіг, провести ефективні елімінаційні заходи, покращити ефективність

лікування відповідної категорії хворих шляхом прогнозування ефективності специфічної імунотерапії алергенами ще до початку її проведення.

В 5-му розділі автор вперше вивчила частоту розповсюдженості синдрому низької толерантності до гістамину у хворих на сезонний алергічний риніт з сенсibilізацією до пилку дерев. Встановлено, що частота розповсюдженості СНТГ у пацієнтів с сезонним алергічним ринітом з сенсibilізацією до пилку дерев без ПХА не перевищує 1%, як і в загальній популяції. В той час у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з сенсibilізацією до пилку дерев з ПХА частота розповсюдженості СНТГ складає 10,4%. Автор вказує, що цей синдром може обумовлювати прояв алергії у цих пацієнтів протягом цілого року, призводячи до більш тяжкого перебігу захворювання. Автором запропонований алгоритм діагностики СНТГ у даної групи пацієнтів, що дає можливість покращити якість життя пацієнтів.

У обговоренні автор аналізує отримані результати проведеного дослідження, зіставляючи з даними літератури. Даний розділ логічно завершує дослідження, забезпечуючи таким чином сприйняття наступних висновків.

Висновки дисертації лаконічні, коректно відображають основні результати дослідження клінічного матеріалу, повністю витікають з результатів дослідження.

Зміст автореферату та дисертації є ідентичними.

Недоліків дисертації щодо її змісту та оформлення дисертації опонент не має, але хотів надати дисертанту декілька питань:

1. Як Ви можете пояснити різні результати кожного та лабораторного тестування?

2. Чим зумовлений вибір алергенів при шкірному тестуванні? (таб.4.5)

3. Згідно Ваших досліджень прик-тести показують недостатню інформативність по відношенню до вивчення специфічних IgE (таб.4.12). Але сьогодні це провідний метод діагностики АЗ. Може треба змінити протокол обстеження хворих на АЗ?

4. Чи проводили Ви провокаційні тести с пилковими та харчовими алергенами перед СІТ, які б підтвердили правильність алергодіагностики?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Наумовой О.О. «Підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт на основі використання молекулярної алергодіагностики» відповідає спеціальності 14.01.19 – оториноларингологія, є закінченою науково-дослідною роботою, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – підвищення якості діагностики та прогнозу ефективності лікування пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією. Отримані результати є новими у вивченні даної проблеми і мають важливе практичне значення.

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:

Зав. кафедри оториноларингології

Одеського Національного медичного університету,

д-р мед. наук, професор

С. М.Пухлік