

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, зав. кафедри хірургії №1 ВПНЗ
“ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ” Поповича Василя Івановича
на дисертаційну роботу Богданова Віктора Кириловича
«Клініко-імунологічні механізми реалізації фенотипів та фармакологічний
контроль алергічного риніту»

представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду Одеського
національного медичного університету, що утворена наказом Вченої ради
Одеського національного медичного університету МОЗ України від
24.04.2024 р. № 198-о для розгляду та проведення разового захисту дисертації
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Актуальність теми дисертації визначається тим, що алергічний риніт є глобальною проблемою охорони здоров'я. Поширеність алергічного риніту (АР) у всьому світі зростає, зросла частота реакцій гіперчутливості на множинні алергени. Понад 40 % населення у США та Європі страждають на алергію. Відомо, що поширеність АР досягає піку на другому-четвертому десятиліттях життя, а потім поступово знижується. Епідеміологічні дослідження свідчать про значну поширеність АР, особливо в розвинених країнах: нині у світі на це захворювання страждає 10-40 % дорослих і 2-25 % дітей. За іншими оцінками, загальна кількість пацієнтів з АР становить 10-50 % населення, тобто понад 500 млн осіб мають симптоми алергічного запалення слизової оболонки порожнини носа.

У розвитку АР грає роль кілька факторів ризику, включаючи глобальну урбанізацію, забруднення навколишнього середовища, сенсibiliзацію пилом, використання нових синтетичних сумішей для куріння. Повідомлялося, що АР найпоширеніший у міських районах в порівнянні з сільськими районами. Зміни клімату також подовжують сезон цвітіння

рослин. У Європі за останні три десятиліття частота сезонних алергічних захворювань потроїлася. У порівнянні з іншими захворюваннями, АР може здатися несерйозним, тому що він не пов'язаний з тяжкою захворюваністю та смертністю. Однак навантаження та витрати на контроль симптомів та лікування АР значні.

Сьогодні викликає велике занепокоєння збільшення кількості випадків АР у всьому світі. При цьому, фармакологічне лікування залишається основною лікувальною стратегією при алергічних захворюваннях. Однак існує потреба у пошуку нових підходів, що передбачає призначення додатково до базової фармакотерапії АР при комплексному лікуванні пацієнтів препаратів з іншими типами фармакологічного впливу. Це і обумовило актуальність дослідження ефективності препарату Астмаган, який має інший порівняно із антигістамінними препаратами та топічними кортикостероїдами механізм дії.

Робота виконана на базі ЛОР-відділення та обласного алергоцентру КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету МОЗ України 0121U100260 «Розробка диференційно-діагностичних критеріїв та етіопатогенетичних методів лікування алергічних, запальних та пухлинних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха», а автор є співвиконавцем даної роботи.

2. Наукова новизна досліджень та одержаних результатів.

Дисертаційна робота Богданова Віктора Кириловича вирізняється чітким формулюванням мети та завдань дослідження, використання комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих, відповідних методів статистичного аналізу. Науково обґрунтовано комплекс діагностичних методів, які забезпечують підвищення ефективності оцінки симптомів

вказаної патології, доповнені та розширені науковими даними щодо особливостей клінічного перебігу. Нове розуміння механізмів реалізацій фенотипів алергічного риніту, обґрунтовує застосовування препарату Астмаган додатково до базисної фармакотерапії АР. Науково обґрунтована розробка алгоритму застосування діагностичних та лікувальних технологій, які забезпечують підвищення ефективності лікування алергічного риніту.

3. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Встановлені іммунопатологічні механізми розвитку АР. Застосований новий підхід до лікування хворих на АР шляхом впливу на імунні механізми алергії за допомогою рослинного препарату Астмаган. Виявлені відмінності клітинної забезпеченості, функціонування іммунокомпетентних клітин та продукції опозитних цитокінів при алерген-індукованих фенотипах алергічного риніту. На основі комплексного іммунологічного моніторингу, вперше проведений порівняльний аналіз ефективності застосування комплексних програм терапії з включенням стандартної терапії та із додатковим застосуванням імунотропних препаратів (Астмаган).

Доповнені наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо можливості оцінки сучасних клінічних діагностичних критеріїв АР як предикторів вибору оптимальної методики лікування. Проведена оцінка іммунологічних механізмів алергічного риніту шляхом вивчення цитокінового профіля на його зміни в бік Th1 типу.

Розроблена методологія вибору тактики подальшого лікування АР при оцінці результатів. Підвищена ефективність лікування хворих на АР завдяки персоніфікованому підходу до фармакотерапії на основі оцінки динаміки клінічних показників, що дозволяє виділити групи пацієнтів, яким може бути застосована стратегія впливу на імунні механізми алергії. Проведена оцінка параметрів якості життя пацієнтів, як критерію ефективності лікування та його відповідності вимогам належної клінічної практики.

Результати проведеного дослідження рекомендовані до впровадження у практику охорони здоров'я на основі досвіду впровадження методики вибору

варіанту лікування хворих на АР в алергологічному центрі Одеської обласної клінічної лікарні, Університетській клініці Одеського національного медичного університету.

Наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи Богданова Віктора Кириловича тему «Клініко-імунологічні механізми реалізації фенотипів та фармакологічний контроль алергічного риніту» обґрунтовані достатнім фактичним матеріалом: в основі роботи лежать результати багатофакторного аналізу даних обстеження, лікування та спостереження 40 хворих на цілорічний АР, включених в дослідження поділених на дві групи та 20 здорових людей.

Об'єкт дослідження: алергічний риніт, вплив препарату Астмаган на регресію симптомів та зміни імунної відповіді.

Предмет дослідження: клінічні симптоми хворих на АР та їх динаміка. Імунологіні зміни під впливом Астмагану. Результати використання запропонованої методики терапії.

Методи дослідження: а)загальноклінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд), б)інструментальні (огляд носової та ротової порожнини для оцінки стану слизової оболонки, наявності та характеру слизу та оцінки скарг пацієнта відповідно до бальної оцінки), в)функціональні, г)імунологічні, д)алергологічні, ж)математичні (статистичний аналіз даних).

Викладені в дисертації результати здобуті на фактичному матеріалі. Наявний ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз та узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення, висновки і рекомендації, отримані автором, проаналізовані за допомогою сучасних методів статистичної обробки, що забезпечує їх обґрунтованість і достовірність. 6 висновків дисертації слідує з основного змісту роботи.

4. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і анотації.

Результати дослідження опубліковані у восьми статтях у фахових виданнях, в тому числі в двох українських виданнях категорії Б, одна в категорії А, дві у виданнях індексованих SCI та WOS, 4 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

5. Оцінка структури та змісту і обсягу роботи, її завершеність та рекомендації.

Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках, має традиційну структуру і містить: анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Робота ілюстрована 39 таблицями, 19 рисунками. Список використаної літератури містить 122 літературні джерела, з яких 6 кирилицею, 116 латиницею. Загальний обсяг та структура дисертації відповідають вимогам ДАК МОН України щодо дисертаційних робіт.

У вступі дисертаційної роботи автор достатньо переконливо надає обґрунтування вибору теми дослідження, розкриває актуальність проблеми, чітко формулює мету і наукові завдання дослідження. У розділі висвітлено зв'язок роботи з науковими планами, розкрито наукову новизну одержаних результатів, їх теоретичне та практичне значення, впровадження результатів дослідження. Відмічено особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень, апробації результатів дисертації. Наведені дані апробації результатів дисертаційної та список публікацій здобувача.

Розділ 1 присвячений огляду літератури за вітчизняними та світовими інформаційними ресурсами, в якому висвітлені сучасні точки зору відносно етіології, епідеміології, класифікації, фенотипам, патогенезу, існуючим методам діагностики та лікування алергічного риніту. Розділ представлений на 14 сторінках друкованого тексту і складається з п'яти підрозділів. Перший

підрозділ надає інформацію про причини виникнення і частоту алергічного риніту. У другому підрозділі описана класифікація та фенотипи алергічного риніту. У третьому підрозділі описується патогенез та методи діагностики і лікування алергічного риніту. Четвертий підрозділ описує сучасні методи оцінки якості життя хворих, що страждають на алергічний риніт. Розділ написаний з достатньою кількістю посилань, ґрунтовно окреслює сучасний стан проблеми і переконує у необхідності та важливості проведення такої наукової роботи.

Автором наведені достатньо глибокий аналіз проблематики алергічного риніту, основні клінічні прояви, особливості перебігу, вплив етіологічних та патогенетичних чинників на організм, методи діагностики та лікувальні тактики, спираючись на сучасні дані вітчизняних та зарубіжних наукових джерел.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» викладений на 16 сторінках, має гарний дизайн дослідження, складається із чотирьох підрозділів в якому дисертантом представлено матеріал і методи дослідження, ретельно описані методики лабораторних та інструментальних досліджень. На початку розділу зазначені програма дослідження, критерії включення, критерії виключення. Детально описані алгоритм опитування пацієнта, який є в основі клінічної діагностики - анамнез хвороби, анамнез життя (наявність алергічних захворювань, сезонність, шкідливі звички, житлові та робочі умови), генетичний анамнез, час та умови виникнення проявів алергії, коморбідність, наявність хронічних захворювань ЛОР-органів, наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту та наявність психогенних захворювань.

У розділі 2 наведено етичні аспекти проведеного дослідження.

У наступних двох розділах дисертації наведено результати власних досліджень.

Розділ 3 «Клінічна характеристика обстежуваних хворих» викладений на 46 сторінках друкованого тексту, містить 3 підрозділи. Матеріал розділу

цікавий, написаний доступно, акцентує увагу на клінічній оцінці стану хворих до, під час та після лікування, наведені результати лабораторного, імунологічного дослідження хворих на цілорічний алергічний риніт. Матеріал розділу добре ілюстрований 16-ма рисунками і 22 таблицями.

Розділ 4 «Імунологічне досліджування хворих на АР обох груп в динаміці». Вивчення клініко-лабораторних особливостей хворих на алергічний риніт є одним із ключових у роботі. Він присвячений викладенню результатів клінічного, лабораторного, імунологічного досліджень хворих на алергічний риніт. Розділ викладено на 30 сторінках друкованого тексту. Розділ висвітлює імунологічні результати ефективності лікування пацієнтів в динаміці. Представлений матеріал інформативний, викладений послідовно і цікаво, ілюстрований 12 таблицями.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження викладено на 9 сторінках та представляє собою творчий підсумок теоретичної інформації, наведеної у підрозділах літературного огляду, власних напрацювань автора та систематизацію отриманих результатів. Він присвячений аналізу отриманих автором власних результатів та основних підсумків дослідження з порівняльним аналізом літературних даних.

Узагальнюючі висновки, зроблені за результатами дослідження, науково обґрунтовані, повністю відповідають поставленим меті і завданням, коректно сформульовані та відображають результати дослідження на основних етапах проведеної роботи.

Перелік використаних джерел оформлений згідно вимог ДАК МОН України, містить достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел бібліографічних посилань), відповідних років видання з допустимою кількістю видань понад 7 років.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, матеріал викладено послідовно та логічною та з адекватною інтерпретацією отриманих результатів.

Під час рецензування роботи виникли такі зауваження і запитання:

Зауваження.

1. В главі Матеріал і методи вказано, що «У третю групу дослідження були включені здорові пацієнти, які відповідали критеріям включення і не відповідали критеріям не включення та виведення». Думаю, що це описка, оскільки мова йде про здорових.

2. Дослідження включало реєстрацію поточних 40 випадків АР, розділених на дві групи. На погляд рецензента бажано би було набрати більшу кількість пацієнтів.

3. Оцінка стану передбачає оцінку тяжкості а не важкості

4. З урахуванням того, що в роботі вивчалась ефективність препарату Астмаган, доцільно і розділі Матеріал і методи представити повну його характеристику.

5. В тексті (с.122) вказано, що Астмаган – імуномодулятор. Думаю, що така характеристика не коректна, оскільки в інструкції вказано, що це категорія засобів «Дієтичні добавки, що сприяють регуляції функції органів дихання» Посилання: (<https://compendium.com.ua/dec/360100/>)

6. В тексті на с. 117 вказано, що стресові фактори послаблюють здатність нашого організму захищатися **не** за рахунок порушення клітинної імунної відповіді. Тут описка, оскільки заперечення «**не**» повністю міняє зміст фрази.

7. В тексті на с. 117 вказано, що в основній групі середній вік пацієнтів склав 45,8 років, контрольній - 47,0 років. Середній вік хворих в основній групі склав 37,7 років, а у контрольній групі 42,3 років. Який же середній вік?

8. Незважаючи на представлений в тексті робити фактичний матеріал, завдання:

1. Визначення особливостей клініко-лабораторних характеристик фенотипів алергічного риніту.

2. Проведення порівняльного аналізу показників гуморальної та клітинної ланок імунітету в залежності від генезу алергічного запалення не знайшли відображення у Висновках роботи.

Однак вказані зауваження не стосуються наукової цінності роботи. Суттєвих зауважень, які б вплинули на позитивне враження від представленої роботи немає.

Запитання:

1. В тексті роботи вказано, що у 14 хворих (35%) в анамнезі було підтверджено побутову сенсibiliзацію. Чи виявлена якась сенсibiliзація у інших пацієнтів, чи діагноз ставився тільки на підставі визначення Ig E?

2. Чи отримували пацієнти якусь фармакотерапію до включення в дослідження?

3. Яка була аргументація для забору матеріалу для дослідження у здорових осіб, включених у третю групу?

4. Чи були пацієнти, які виведені із дослідження і чи враховувалось це при статобробці матеріалу?

5. В роботі вказано, що при обстеженні пацієнтів використовувались функціональні дослідження. Які саме?

6. Які критерії оцінки симптому «необхідність форсованого очищення носу»?

7. Яким чином можна пояснити той факт, що в другій групі після закінчення тримісячного прийому Астмагану клінічна картина зовсім не погіршилася, а навіть покращилася

8. Як можна пояснити, що Астмаган достовірно знижує рівень Ig E, адже він не впливає на його синтез

Перелічені зауваження не носять принципового характеру і не знижують наукової та практичної цінності отриманих автором результатів.

Висновок:

Кваліфікаційна робота Богданова Віктора Кириловича за темою «Клініко-імунологічні механізми реалізації фенотипів та фармакологічний

контроль алергічного риніту» виконана на високому науково-методичному рівні з залученням сучасних методів дослідження і статистичної обробки отриманих даних, які відповідають поставленій меті і означеним завданням, являється закінченим самостійним дослідженням, яке вирішує важливе науково-практичне завдання: пошук нового підходу до фармакологічного лікування алергічного риніту, що має суттєве значення для отоларингології і лікарів отоларингологів. Усе це дає підстави стверджувати, що дисертація відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а сам здобувач, з огляду на виконання в повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,

зав. кафедри хірургії №1 ВПНЗ

“ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ”

Попович В.І