

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Дитятковської Євгенії Михайлівни

на дисертаційну роботу Ликової Мар'яни Анатоліївни за темою: «Гіперчутливість до алергенів собаки у пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом: поширеність, специфічна діагностика та лікування» поданої на разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.173 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дослідження.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної алергології – вивченню поширеності гіперчутливості (ГЧ) до алергенів собаки серед пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями (АЗ), визначенню спектру сенсibilізації до окремих алергенних білків собаки, розробленню алгоритму діагностики до алергенних білків собаки та оцінці ефективності алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) у осіб з алергічним ринітом (АР) та/або бронхіальною астмою (БА) з ГЧ до алергенів собаки.

Алергени собаки є поширеною причиною алергічної сенсibilізації та викликають респіраторні алергічні захворювання (АЗ) у всьому світі. Вплив алергенів собак особливо актуальний у географічних районах, що характеризуються високим рівнем утримання домашніх тварин, таких як США та Північна Європа. Основними клінічними проявами гіперчутливості (ГЧ) до алергенів собаки є алергічний риніт (АР), кон'юнктивіт та бронхіальна астма (БА). Так, в ряді досліджень доведено, що білки, які містяться в лупі домашніх тварин, лусочках шкіри, слині та сечі, сім'яній рідині, здатні викликати сенсibilізацію, розвиток та подальше прогресування АР та БА. Зі зростанням кількості домашніх тварин в домоволодіннях у всьому світі, зростає і поширеність сенсibilізації до їх алергенів. Проте результати досліджень доводять, що навіть у сім'ях без домашніх тварин рівень алергенів тварин в домівках може бути достатньо високим, щоб

викликати розвиток ГЧ у людей. Тому присутність у приміщенні домашньої тварини не слід вважати єдиним та головним критерієм оцінки її впливу на організм людини. Використання цього критерію є потенційно помилковим у клінічній практиці та у великих епідеміологічних дослідженнях. Так, вплив собак і котів (навіть на неконтактуючих з ними людей) може відбуватися також непрямыми способами, наприклад, через забруднення алергенами домашніх тварин житлових та нежитлових приміщень, які можуть тривалий час зберігатися в них після й нетривалого перебування в приміщеннях тварин. Такий непрямий спосіб впливу може пояснити той факт, що алергени собак (Can f 1 та Can f 2) можуть бути виявлені в приміщеннях, де собаки на даний час відсутні. Результати одного з Європейських досліджень, в якому вивчалась поширеність сенсibilізації до інгаляційних алергенів серед пацієнтів з алергопатологією, показало, що близько 26 % і 27 % обстежених були сенсibilізовані до алергенів кішок і собак, відповідно. Дослідження проблеми поширеності гіперчутливості до домашніх тварин в Україні проводились доволі давно. Так, за даними Г.М. Дранніка, частота алергії до алергенів тварин (кішок і собак) була в межах від 1 до 4 % серед дорослого населення, а серед дітей з респіраторними проявами алергії дітей становила 11 %. Слід відзначити, що алергени для собак належать до сімейств білків ліпокалінів (Can f 1, Can f 2, Can f 4, а також Can f 6) або альбумінів (Can f 3). У 2009 році був виявлений новий алерген собаки під назвою Can f 5 – простатичний калікреїн, який є андроген-регульованим білком, що експресується в передміхуровій залозі і виявляється лише у собак чоловічої статі (невеликі кількості можуть також бути в епітелії собак-самців). Специфічні IgE до Can f 5, який був визнаний ексклюзивним алергеном, виявляють приблизно у третини (до 37 %) сенсibilізованих до алергенів собак. Головними (видоспецифічними, мажорними) алергенами собаки є ліпокаліни Can f 1 та Can f 2 та простатичний калікреїн Can f 5, а сироватковий альбумін Can f 3 є перехресним (мінорним компонентом). Специфічна алергодіагностика цього виду ГЧ базується на даних скаргу, анамнезу захворювання, шкірних чи інших провокаційних проб та лабораторних тестів з відповідними алергенами. В останні роки суттєво

розширилися можливості діагностики алергії до різноманітних алергенів, в тому числі й до домашніх тварин, з використанням молекулярної алергодіагностики, яка дає можливість більш цілеспрямованого призначення алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) пацієнтам, що підвищує її ефективність. З метою лікування АЗ, в тому числі й асоційованих з ГЧ до алергенів собак, традиційно використовується комплексний підхід, який базується на освітніх програмах для пацієнтів, елімінаційних заходах, фармакотерапії та АСІТ. Слід відзначити, що лише АСІТ здатна модифікувати перебіг АЗ, сприяючи формуванню толерантності до причинно-значущих для пацієнтів алергенів. Але при цьому літературні дані про ефективність АСІТ з використанням алергенів собаки у осіб з АР та/або БА продемонстрували неоднозначні результати, що, ймовірно, було пов'язано з неякісними екстрактами алергенів, в яких не були відомі концентрації головних (видоспецифічних) алергенів. Також можна припустити, що вирішальною умовою, що визначає ефективність АСІТ, може бути моносенсibiliзація до ліпокалінів собаки (Can f 1–2) у осіб, що несенсибилізовані до інших тварин. При цьому АСІТ може бути недостатньо ефективною у пацієнтів з одночасною сенсibiliзацією до алергенів інших тварин, оскільки раніше було доведено, що сенсibiliзація до ≥ 2 молекул або до альбумінів домашніх тварин пов'язана з більш тяжким перебігом АР та БА. Слід підкреслити, що сучасні успіхи в діагностиці та лікуванні АЗ прогресують у випадках ГЧ до алергенів кішки, злакових трав, бур'янів, кліщів побутового пилу, але спостерігається повільний прогрес у веденні пацієнтів з алергією на собак. Велика кількість питань діагностики та лікування алергії саме до цих тварин залишаються відкритими та потребують подальшого вивчення, хоча ГЧ до алергенів собак є загальною проблемою. Прямі дані про переваги АСІТ нативними екстрактами собаки обмежені. Можливості сучасної молекулярної компонентної діагностики ГЧ до алергенів собаки дозволять не лише покращити діагностику та лікування АР та БА у пацієнтів, але й прогнозувати тяжкість респіраторних АЗ у осіб з сенсibiliзацією до відповідних алергенів, визначати ризик подальшого її

прогресування, раціонально обирати метод патогенетичного лікування (АСІТ) даної категорії осіб.

Проблема ГЧ до алергенів собаки є актуальною для алергології та імунології, оскільки в сучасній літературі, на відміну від алергії до кішок, бракує даних щодо поширеності сенсibilізації до алергенів собак, їх компонентного складу, ефективності АСІТ ними. Важливим також є створення для лікарів різного фаху алгоритму ведення пацієнтів з БА та АР, обумовлених ГЧ до алергенів собаки. Все це й обумовило вибір напрямку дисертаційних досліджень.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами

Дане дослідження є індивідуальним та не має зв'язку з іншими науковими дослідженнями.

Новизна досліджень та одержаних результатів

Отримані нові наукові дані щодо структури сенсibilізації до алергенних білків тварин серед різних вікових категорій пацієнтів алергологічної клініки. Визначено, що серед обстежених пацієнтів з АР та БА найчастіше сенсibilізацію викликали головні алергени собаки Can f1 та Can f5, причому у частини пацієнтів мала місце сенсibilізація до обох мажорних компонентів собаки. Доведено, що одночасна сенсibilізація до 2 та більше алергенних білків собаки, асоціюється, з більш тяжким перебігом БА та/або АР. Розроблено алгоритм ведення пацієнтів з БА та АР з ГЧ до алергенів собаки. Визначено ефективність та безпечність АСІТ серед пацієнтів з БА та АР, сенсibilізованих до головних алергенних компонентів собаки Can f1 і Can f5.

Практичне значення результатів дослідження

Дослідження поширеності гіперчутливості до алергенів собак дає змогу посилити увагу до проблеми алергії до тварин і покращити виявлення пацієнтів, що мають дану патологію. Доведена залежність тяжкості перебігу БА та АР від молекулярного профілю сенсibilізації пацієнтів з ГЧ до алергенів собаки, що дозволяє прогнозувати подальший перебіг цих захворювань та оптимізувати ведення пацієнтів. Запропонована необхідність визначення молекулярного профілю сенсibilізації до алергенних білків собаки для вибору тактики лікування

пацієнтів, зокрема призначення їм АСІТ. Доведена ефективність та безпечність АСІТ алергенами собаки у пацієнтів, сенсibiliзованих до мажорних білків собаки. Розроблено алгоритм діагностики ГЧ до алергенів собаки, який сприятиме підвищенню ефективності діагностики та лікування осіб з БА та АР, особливо з наявністю ГЧ до алергенів домашніх тварин.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків,
рекомендацій, котрі сформульовані у дисертації**

Дисертаційне дослідження відповідає вимогам біоетичних принципів, поданих у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», а також у «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», отримало схвалення Етичної комісії НУОЗУ імені П.Л. Шупика (протокол №1/20, від 30.01.2024 року) та висновок про відповідність даної наукової праці усім вимогам принципів біоетики, прийнятим міжнародним співтовариством та чинним нормативно-правовим актам України, зокрема Закону України «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008» зі змінами від 26.09.2017р.; Законів України «Про вищу освіту» (2017); Закону України «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи наказом МОЗ України від 23.09.2009 р., №690, що зареєстрований в міністерстві юстиції України 29.10.2009 р. зі змінами та іншим нормативно-правових актів.

Наукові положення дисертації впроваджені, та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (місто Київ), кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (місто Вінниця), кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (місто Львів), кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету (місто Дніпро), кафедри клінічної імунології, алергології та

загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (місто Тернопіль).

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі міського алергологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради (місто Дніпро), поліклінічного відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (місто Київ), клініки алергології та імунології «Форпост» (місто Київ), Київського міського алергоцентру комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №8 (місто Київ), медичного центру ТОВ «ЕЙРДОК» (місто Київ), алергоцентру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей ДУ « Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (місто Київ), обласного центру клінічної імунології та алергології Тернопільської обласної клінічної лікарні (місто Тернопіль), комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1» Подільського району міста Києва, Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів Державної установи «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» (місто Київ).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою роботою, виконаною здобувачкою під керівництвом доктора медичних наук, професора Зайкова Сергія Вікторовича. Здобувачкою розроблено дизайн дослідження, запропоновано етапи наукового дослідження, здійснено патентний пошук джерел літератури та аналіз літературних даних, сформовано мету та завдання дисертаційної роботи, проведено обстеження хворих, включених до дослідження, розроблено і заповнено протоколи індивідуального обстеження на кожного із пацієнтів, зроблено відповідні записи в журнали спостережень. Здобувачка самостійно здійснила анкетування пацієнтів, здійснила спостереження в клініці та прийняла участь у інструментальному обстеженні пацієнтів. Самостійно провела первинну

обробку результатів отриманих результатів: анкетування, клінічних обстежень, інструментальних та лабораторних методів дослідження та результатів лікування всіх хворих та здійснювала спостереження за динамікою захворювання. Здобувачка провела статистичну обробку результатів дослідження, розроблено клінічне пояснення отриманих результатів кореляційного аналізу та розраховано коефіцієнти парної кореляції. Особисто здобувачкою написані та оформлені кожен з розділів дисертаційної роботи, сформульовані всі основні положення, практичні рекомендації та висновки, запропоновано для впровадження в клінічну практику та впроваджено в ряді медичних закладів результатів дослідження, представлені доповіді на всеукраїнських та міжнародних наукових форумах, опубліковані наукові праці та тези.

Повнота викладання матеріалу дисертації в опублікованих працях та апробація дисертації

Основні результати наукової роботи представлялись та обговорювались на наступних всеукраїнських та міжнародних 30 наукових форумах: науково-практична конференція (онлайн) «Життя без алергії. Україна Next» (24.09.2021, місто Київ), науково-практична конференція «Життя без алергії» (27.11.2020, місто Київ), науково-практична конференція з міжнародною участю «Життя без алергії» (18.06.2022, місто Київ), щорічний Конгрес ЕААСІ (01-03.07.2022, місто Прага, Чехія), науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні підходи до специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань» (16.09.2022, місто Київ); VII Kliniczne Forum Ekspertow (29.09-01.10.2022, місто Варшава Польща), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці» (10-11.11.2022, місто Харків), щорічний Конгрес ЕААСІ 2023 (08-12.06.2023, місто Гамбург, Німеччина), науково-практична конференція (семінар) «Сучасні досягнення в профілактиці, розпізнаванні та лікуванні алергічних захворювань. Осінь — 2023» (30.09.2023, місто Київ), науково-практична конференція «Сучасні досягнення в профілактиці,

розпізнаванні та лікуванні алергічних захворювань. Лабораторна діагностика. Зима 2023» (24-25.11.2023, місто Київ).

Результати дослідження відображені у 9 наукових статтях, 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 – одноосібно), 3 – у тезах доповідей у матеріалах міжнародних конгресів.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Дисертація викладена українською мовою на 154 сторінках друкованого тексту. Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури, що містить 139 посилань (6 – кирилицею, 133 – латиницею), з них 86 % за останні 5 років і 14 додатків. Роботу ілюстровано 12 таблицями та 15 рисунками.

У вступі дисертантом обґрунтовано актуальність дослідження, наведено мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, а також дані щодо отриманої наукової новизни та теоретичної і практичної цінності роботи.

В огляді літератури в розділі 1 показана поширеність гіперчутливості до алергенів тварин. Такі алергічні захворювання, як АР, БА та деякі інші характеризуються опосередкованою імуноглобуліном Е (IgE) імунною відповіддю, яка викликається алергеном у попередньо сенсibiliзованих до нього осіб. Вплив алергенів на особу, що має відповідну схильність до розвитку АЗ, в приміщенні та на вулиці може сприяти виробленню алергенспецифічного IgE, а повторний контакт з причинно-значущим алергеном може спровокувати розвиток алергічної реакції з відповідними клінічними проявами АЗ. Поширеність сенсibiliзації до аероалергенів і алергії на домашніх тварин продовжує зростати в усьому світі відповідно до зростання кількості власників домашніх тварин. Домашні собаки (*Canis familiaris*) є одним із найпоширеніших джерел алергенів у домогосподарстві. Більше половини населення світу тримає вдома домашніх тварин. Згідно з даними міжнародного опитування, яке охопило понад 27 000 учасників з 22 країн світу, 57 % людей мають вдома принаймні одну домашню тварину, найчастіше собак (33 %) і котів (23 %). У Китаї 25 % і 10 % людей мають

собак і котів відповідно. Дослідження FEDIAF надає дані, що у Європі та Сполучених Штатах від 24 % до 38 % домогосподарств мають собак та 25 % – кішок. Зі швидким розвитком національної економіки та прискоренням урбанізації все більше людей тримають вдома різних домашніх тварин і повідомляють про алергію на них. Алергени тварин присутні в слині, сечі і лупі та потрапляють в навколишнє середовище через прилипання до шерсті тварин, що робить їх дуже поширеними. Навіть у сім'ях, де немає домашніх тварин, рівень тваринного алергену в навколишньому середовищі домогосподарств може бути достатньо високим для того, щоб викликати ГЧ у людей. Сенсibilізація до алергенів тварин вважається фактором ризику виникнення та розвитку респіраторних АЗ, зокрема АР та БА. Захворюваність і поширеність ГЧ до алергенів тварин відрізняються в різних країнах і регіонах, та залишаються недостатньо вивченими.

Дослідження за програмою GA2LEN результатів шкірних тестів продемонстрували цікаву географічну картину поширеності сенсibilізації серед мешканців 14 європейських країн. Так, серед пацієнтів, які звернулися до алергологічних центрів із підозрою на алергічну реакцію до інгаляційних алергенів, поширеність ГЧ до алергенів котів і собак була найвищою в Данії та найнижчою в Австрії. Сенсibilізація до тварин, як правило, була вищою в скандинавських країнах, що, ймовірно, залежить від того факту, що, наприклад, у північній частині Європи кішки та собаки частіше утримуються вдома. Крім того, 26 % дорослих жителів Європи, що звертаються до клініки зі скаргами на респіраторну алергію, мають ГЧ до алергенів кішок і 27 % до собак.

Поширеність сенсibilізації до алергенів домашніх тварин може залежати від віку обстежених та статевої приналежності тварини. Так, серед 16426 осіб у дослідженні частота сенсibilізації до екстрактів кішки і собаки була вищою у обстежених ≤ 18 років порівняно з особами старше 18 років (20,2 % проти 10,9 %, $p < 0,001$ та 8,1 % проти 5,7 %, $p < 0,001$). Найвищий рівень сенсibilізації був представлений у віковій групі 13-18 років (27,3 % проти 9,9 %, $p < 0,001$, потім у віковій групі 7-12 років (26,0% проти 9,2 %, $p < 0,001$). Рівень сенсibilізації до

алергенів кішки був вищим до алергенів самців, ніж до алергенів самок (13,7 % проти 10,7 %, $p < 0,001$), тоді як статевих відмінностей у частоті сенсibilізації до алергенів лупи собак не спостерігалось (6,2 % проти 5,8 %, $p = 0,411$). При цьому 3,6 % обстежених були чутливі одночасно до алергенів кішки і собаки, тоді як 10,6 % обстежених були чутливі тільки до алергенів kota чи собаки.

ГЧ до домашніх тварин досліджували також і в Україні. Г.М. Драннік довів, що поширеність ГЧ до алергенів кішок та собак серед дорослих осіб була в межах від 1 до 4 % у та майже 11 % у дітей з респіраторними проявами алергопатології. Значна поширеність сенсibilізації до домашніх тварин була особливо притаманною для групи дітей, у яких було діагностовано БА або АР (60-70 % випадків). Ще одне дослідження поширеності ГЧ до кішок та собак було проведене в Запоріжжі. Автори довели, що ГЧ до епідермальних алергенів у дітей, з підтвердженою БА, в структурі сенсibilізації посідала перше місце, разом з кліщами побутового пилу. Так, серед обстежених дітей з БА ($n = 281$) сенсibilізація до епідермальних алергенів була виявлена у 96,4 % ($n = 271$) випадків, при цьому серед епідермальних алергенів ($n = 159$) лідерами (56,6 % спостережень) були алергени котів і собак. Отже, ГЧ до алергенів тварин широко розповсюджена серед населення різних частин світу, в тому числі і в Україні, що суттєво впливає на якість життя як дорослих, так і дітей. Утримання вдома тварин є частою причиною появи ГЧ, але враховуючи те, що алергени кішок та собак присутні повсюдно, то симптоми АР та/або БА можуть розвиватись й у осіб, в домівках яких ці тварини не проживають.

Докладно показана діагностика гіперчутливості до алергенів собаки. Традиційно клінічна історія та фізикальне обстеження пацієнта залишаються початковими етапами діагностичного процесу при АЗ. Згодом виявлення наявності специфічних IgE-антитіл (sIgE) до відповідних алергенів, які відіграють провідну роль у патогенезі АЗ, має вкрай важливу роль у діагностиці алергічної патології. Починаючи з 1960-х років, коли вперше було розроблено радіоалергосорбентний тест для виявлення sIgE, виявлення цих антитіл можна застосувати для індивідуальної характеристики сенсibilізації пацієнтів. Саме

тому оцінка сенсibilізації до алергенів тварин, зокрема собаки ґрунтується на результатах традиційних тестів на антитіла до імуноглобуліну (IgE), таких як шкірні прик-тести (ШПТ) та/або специфічна лабораторна діагностика, спрямована на виявлення sIgE до відповідних алергенів у тестах *in vitro*. Отже, саме комплексне алергологічне обстеження пацієнтів дозволяє не лише діагностувати АЗ, але й визначити спектр причинно-значущих алергенів у пацієнта. При цьому тестування sIgE може значно підвищити рівень точності алергодіагностики шляхом доповнення наявних даних та підтвердження діагнозу алергопатології. Позитивний результат дослідження на sIgE (тести *in vivo* та *in vitro*) не слід розглядати як єдиний діагностичний параметр, його слід переглядати шляхом співставлення отриманих результатів з клінічними даними. Тому подальшу діагностику АЗ слід розглядати лише після ретельного вивчення історії хвороби пацієнта та даних фізичного обстеження, які вказують на наявність БА або АР, що пов'язані з впливом певного алергену.

На сьогодні з метою вимірювання sIgE для екстрактів алергенів *in vitro* доступні різні інструменти. Тестові екстракти містять суміш алергенних і неалергенних молекул, тому вимірюваний sIgE є сумою антитіл проти кожного з цих компонентів. Отже, тест може надати інформацію лише про сенсibilізацію без можливості ідентифікації винного компонента. Хоча комерційно доступні тестові екстракти в основному стандартизовані, все ще існують розбіжності у складі та відносної кількості окремих алергенів, що містяться в екстракті. Крім того, результати досліджень продемонстрували обмеження якості екстрактів і показали забруднення та непорівнянність продуктів, отриманих від різних виробників. Екстракти алергенів не можуть відрізнити первинну сенсibilізацію до алергену від перехресної реакції. Таким чином, вони не завжди можуть визначити клінічно значущі алергени. В останні роки важливе значення в алергології набула компонентна діагностика. Відомо, що екстракти алергенів складаються із суміші різних алергенних білків, отриманих з одного джерела, включаючи невидоспецифічні, тобто перехресно реактивні молекули. Молекулярна діагностика в процесі її проведення використовує окремі компоненти/білки

алергену, у тому числі ті, що мають відношення до сенсibilізації до собак, ідентифікуючи точну молекулу/молекули, проти якої/яких виробляється sIgE. Для цього доступні очищені природні (нативні) та рекомбінантні компоненти алергену. Підходи молекулярної діагностики дозволяють подолати обмеження звичайних діагностичних методів, таких як ШПТ та імунологічний аналіз сироваткового специфічного імуноглобуліну E (sIgE), завдяки покращенню специфічності та чутливості тесту, кращому прогнозуванню тяжкості алергічної реакції та виявлення перехресної реакції між алергенами. Оскільки антитіла IgE до молекул алергену можуть відрізнятися у різних пацієнтів, методи молекулярної діагностики можуть допомогти лікарям скласти індивідуальні профілі ризику розвитку сенсibilізації до конкретних алергенів. Вони також можуть допомогти відрізнити первинну сенсibilізацію від перехресної сенсibilізації більшою мірою, ніж використання з діагностичною метою цільних екстрактів алергенів, оскільки компонентна діагностика дозволяє кількісно визначати сенсibilізацію до окремих білків-алергенів, які можуть бути відповідальними за розвиток алергічної реакції. Молекулярна діагностика алергії також корисна не лише для діагностики АЗ, але й дозволяє здійснювати уточнений відбір пацієнтів для проведення АСІТ. Молекулярний підхід до алергодіагностики може бути використаний в тому числі для ідентифікації осіб, яким підходить АСІТ алергенами собак, а також для моніторингу її ефективності та безпечності.

Надана тактика ведення пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою і гіперчутливістю до алергенів собак.

Лікування пацієнтів з АР традиційно включає навчання пацієнта, уникнення контакту з причинними алергенами за допомогою елімінаційних заходів, фармакотерапію та АСІТ. Уникнення контакту з алергеном, як правило, вже може принести певну користь у контролі симптомів АР. Як фізичні втручання, так і застосування хімічних речовин можуть зменшити кількість алергенів у навколишньому середовищі. У дослідженні показано, що середній коефіцієнт видалення Fel d1 і Can f 1 після механічного прання білизни з миючим засобом становив > 99,99% для пилу та шерсті. Коефіцієнт видалення після механічного

прання без мийного засобу був нижчим як для Fel d1, так і для Can f1 для волосся, пилу та їх відповідних рідких екстрактів тварин ($p < 0,05$). Механічне сушіння було таким же ефективним, як і механічне миття з миючим засобом для видалення Can f1, але було менш ефективним для Fel d1 ($p < 0,05$).

Хоча уникання алергенів здається привабливим способом досягнення кращого контролю при алергічній астмі, у більшості випадків уникання тригерів є непрактичним і обтяжливим для пацієнта. Щодо ефективності уникнення контакту з алергенами домашніх тварин у приміщенні та їхнього впливу на розвиток астми існують суперечливі дані. Проте низка досліджень підтверджує думку, що контроль навколишнього середовища може позитивно вплинути на ефективність лікування алергічного фенотипу БА. В цілому є ж тактика уникання алергенів не рекомендується як загальна практика для пацієнтів з алергічною астмою, хоча це може дещо зменшити симптоми у сенсibilізованих пацієнтів, проте забезпечити це часто складно і вимагає значних затрат коштів.

На відміну від елімінаційних заходів та фармакотерапії, перевага АСІТ полягає в тому, що вона ініціює та підтримує позитивні імунологічні зміни в організмі пацієнтів з АЗ. Так, основною метою АСІТ є відновлення імунної толерантності до алергенів шляхом індукції кількох механізмів, які пригнічують як ранні, так і пізні фази алергічних відповідей, таких як зниження активності тучних клітин і базофілів, індукція периферичних і місцевих алергенспецифічних регуляторних Т-клітини (Tregs) і регуляторних В-клітини (Bregs), а також збільшення алергенспецифічного IgG4 (рис. 1). Розвиток толерантності до алергену включає такі цитокіни, як IL-10, трансформуючий фактор росту бета (TGF- β) і супресорні механізми, такі як рецептор гістаміну 2, цитотоксичний антиген Т-лімфоцитів. Крім того, цей ефект супроводжується зниженням рівня гістаміну та триптази в назальній рідині, зменшенням кількості еозинофілів, а також клітин Th2 та їх цитокінів.

Важливе значення при проведенні АСІТ має моніторинг її ефективності. Так, саме синтезування блокуючих антитіл класу IgG відіграє важливу роль у індукції

толерантності до причинних алергенів у випадку IgE-опосередкованих алергічних реакцій. Їх блокувальна здатність визначається як конкуренція з IgE за ті самі епітопи в результаті чого відбувається інгібування дегрануляції активованих в результаті алергічної реакції клітин. Застосування АСІТ раніше неодноразово демонструвало індукцію алергенспецифічних антитіл IgG4, а блокувальна здатність антитіл IgG4 вважається одним із основних механізмів АСІТ при респіраторній алергопатології. Слід відзначити, що хоча ШПТ та визначення sIgE використовуються в повсякденній практиці з метою діагностики АЗ, вони не є перевіреними інструментами моніторингу результатів АСІТ, оскільки підвищення рівня sIgE з наступним зниженням їх рівня з часом не пов'язане з відповідними змінами клінічних симптомів АЗ. Іншим прогностичним маркером успішності АСІТ запропоновано високе співвідношення sIgE/tIgE, однак його корисність не була належним чином оцінена та підтверджена як прогностичний біомаркер. Рівень IgG4 вивчався в якості біомаркера успішного проведення АСІТ та було підтверджено його зв'язок із покращенням контролю над симптомами АЗ, але все ж вирішальну роль в оцінці ефективності АСІТ відіграє клінічне покращення стану пацієнтів, зменшення симптомів алергії, на що варто орієнтуватись в клінічній практиці. Таким чином, дані міжнародних та нечисленних вітчизняних досліджень демонструють значну поширеність ГЧ до алергенів собаки, значний їх вплив на розвиток АР та БА, часту наявність перехресної реактивності між алергенними білками собаки та інших тварин, що ускладнює діагностику цього виду ГЧ, а також відсутність переконливих даних щодо ефективності АСІТ алергенами собаки. Все це й спонукало вибір теми даного дослідження.

Дуже ретельно дано аналіз багатоцентрових досліджень, які проводилися в різних країнах, по рівню розповсюдженості та характеру сенсibilізації до домашніх тварин, зокрема показана розповсюдженість до сенсibilізації до різних мажорних молекул алергенів собаки.

У другому розділі дана повна характеристика дослідження.

Дане дисертаційне дослідження виконувалося в період з листопада 2020 року по листопад 2023 року на базі ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост»,

яка на момент виконання дослідження була клінічною базою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Воно складалось з декількох етапів. 1 етап містив дані ретроспективного дослідження результатів мультиплексного тесту ISAC, яке проводилось на основі обстеження пацієнтів, що звернулись до ТОВ «Клініка алергології та імунології «Форпост» в 2016-2021 роках зі скаргами на наявність можливої респіраторної алергопатології. 2 етап включив дані проспективного дослідження пацієнтів з ГЧ до алергенів собаки та 3-й етап – визначення ефективності АСИТ алергенами собаки у пацієнтів за БА та/або АР та БА з підтвердженою сенсibilізацією до мажорних алергенів собаки. Дослідження було індивідуальним.

Отримано письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні, збір та обробку персональних даних від усіх учасників. Кожен з обстежуваних був поінформований про мету та задачі дослідження. Окремий протокол дослідження, що містив дані скарг та анамнезу, результати об'єктивного обстеження, інструментальних та лабораторних методів обстеження заповнено для кожного учасника дослідження. До даного проспективного одноцентрового клінічного дослідження включали осіб, які відповідали усім критеріям включення у дослідження та не мали критеріїв виключення.

Дизайн дослідження:

- 1 етап дослідження: ретроспективний аналіз профілів сенсibilізації до алергенних білків, в тому числі й тварин серед пацієнтів, що звернулися в клініку алергології та імунології з ознаками можливої респіраторної алергопатології. Проаналізовано результати мультиплексного тесту ISAC у 553 осіб. Серед пацієнтів з підтвердженою сенсibilізацією до алергенів собаки встановлено залежність клінічних симптомів від профілю сенсibilізації до окремих алергенних білків.

- 2 етап дослідження: проспективний аналіз спектру сенсibilізації до окремих алергенних білків собаки серед 102 пацієнтів з БА та/або АР та ГЧ до алергенів собаки, підтвердженою за допомогою ШПТ, та встановлення

відповідності тяжкості симптомів БА та/або АР від спектру сенсibilізації до окремих алергенних білків собаки. Тривалість 2-го етапу – 2 роки.

- 3 етап дослідження: проспективне визначення ефективності АСИТ стандартизованими алергенами собаки у 23 осіб з респіраторною алергопатологією після 1-го року лікування за допомогою заповнення оцінки скарг, анамнезу, клінічних даних та визначення специфічних IgG4 до екстракту собаки до лікування та через рік після його початку. Тривалість 3-го етапу – 1 рік. Первинні кінцеві точки: визначення спектру сенсibilізації до алергенних білків собаки у пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки.

Вторинні кінцеві точки: визначення ефективності АСИТ алергенами собаки у пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки.

До першого етапу дослідження включено результати мультиплексного тесту ISAC 553 пацієнтів з можливою наявністю респіраторної алергопатології, які звернулись протягом 2016-2021 рр до Клініки імунології та алергології «Форпост», міста Києва, зі скаргами на респіраторні прояви захворювання, на підставі яких та за допомогою результатів об'єктивного та інструментальних досліджень їм були встановлені клінічні діагнози: АР, БА та поєднання їх між собою.

До 2-го етапу дослідження включено 102 пацієнти (37 жінок та 65 чоловіків), які відповідали критеріям включення і виключення, середній вік – 36,5 років, Ме – 33 (25-39) років.

До 3-го етапу дослідження включено 23 особи. Серед пацієнтів було 14 жінок та 9 чоловіків (середній вік – 31 рік, Ме – 29 (26-35) років) з діагнозом АР та/або БА та ГЧ до алергенів собаки. Серед 15 пацієнтів з АР, що взяли участь у дослідженні, 5 осіб мали персистуючий АР (ПАР) легкого ступеня та 10 пацієнтів ПАР середньо-тяжкого ступеня. У всіх 3 пацієнтів з БА астма була легкою персистуючою, а серед 5 пацієнтів, які одночасно мали і АР, і БА – 2 особи мали риніт середнього ступеня тяжкості та легку персистуючу БА, а 3 пацієнти – і АР, і персистуючу БА середнього ступеня тяжкості. Всі пацієнти включені до цього етапу дослідження мали підтверджену моносенсibilізацію до головного

алергенного білка собаки (Can f1) або були сенсibiliзовані до 2 головних компонентів алергену собаки Can f1 та Can f5. У обстежених була взята поінформована згода на обробку персональних даних.

Клініко-анамнестичні методи дослідження. Було детально вивчено скарги та анамнез захворювання кожного з досліджуваних: тривалість основного захворювання; супутні захворювання виявлялись за результатами опитування пацієнта та ретельного вивчення медичних карт амбулаторних хворих. Враховувалися тільки ті діагнози, які були верифіковані і занотовані в амбулаторних картах пацієнтів на підставі клінічних, анамнестичних даних та результатів лабораторних та інструментальних методів досліджень, відповідно до критеріїв, поданих у протоколах надання медичної допомоги в Україні. Опитування пацієнтів. Активність назальних (виділення з носа, закладеність носа, свербіж у носі, чхання) та загальних (головний біль) симптомів та ступінь тяжкості перебігу АР встановлювали на основі даних, внесених дослідником до шкали оцінки тяжкості АР на першому візиті, а в подальшому у пацієнтів, що проходили лікування методом АСІТ до початку лікування, а також через 1 рік після його початку. Пацієнти оцінювали вираженість симптомів АР за шкалою від 0 балів (відсутність симптомів) до 4 балів (тяжкі симптоми). Результати тестування варіювали від 0 до 20 балів. Результати від 0 до 5 балів свідчили про низьку вираженість симптомів, 5-10 симптоми легкого ступеня, 10-15 балів – симптоми середнього ступеня 15-20 балів – тяжкі симптоми АР. Для контролю симптомів БА використовували тест контролю БА (Asthma Control Test – АСТ). Тест містить 4 питання, що стосуються симптомів БА, кількості застосувань препаратів невідкладної допомоги та оцінку пацієнтом рівня контролю астми. Кожне з питань містить 5-ти бальну оцінку кожного з симптомів. Результати тесту оцінюють за шкалою від 5 до 25 балів. Результат, що дорівнює 20-25 балів означає гарний контроль БА, 16-19 балів – знижений контроль над симптомами БА, 5-15 балів – дуже погано контрольована БА.

Функціональні методи дослідження. Пацієнтам зі скаргами на утруднене дихання, напади ядухи та кашель для підтвердження діагнозу БА проводили дослідження

функції зовнішнього дихання методом спірометрії на спірометрі «MicroLab» (Micro medical, Велика Британія), за показниками об'єму форсованого видиху за 1 сек (ОФВ1), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), максимальної швидкості видиху при 25 %, 50 %, 75 % життєвої ємності легень (МОШ25 %, МОШ50 %, МОШ75 %), пікової об'ємної швидкості видиху (ПШВ). Спірометричні вимірювання оцінювали шляхом порівняння результатів з нормальними показниками, які відповідають віку, зросту, статі та расі обстежених. Дослідження проводилось зранку, після 12- 14 годинної перерви в прийманні бронхолітиків, 3-4 годинної відмови від паління та 30-ти хвилинного відпочинку у спокої в сидячому положенні. Такими, що 57 свідчать про бронхообструкцію, вважали наступні результати: зниження ОФВ1 до $< 80\%$ від належного та зменшення співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ. Для підтвердження зворотності бронхіальної обструкції використовували бронходилатаційний тест, при оцінці результатів якого показник ОФВ1 вимірювали через 15 хвилин після прийому 400 мкг сальбутамол - β_2 - агоніста короткої дії. Позитивним вважали результати проби з бронхолітиком при збільшенні значення показника ОФВ1 на 200 мл або на 12%.

Постановка шкірних прик-тестів. Для підтвердження наявності ГЧ до алергену лупи собаки усім пацієнтам, що відповідали критеріям включення, виконано постановку ШПТ з алергеном із шерсті собаки (Allergenum e lana canis) виробництва ТОВ "Імунолог", Вінниця (реєстраційне посвідчення №UA/15012/01/01). Для цього краплю розчину, що містить алерген, а також 0,01% розчин гістаміну (для позитивного контролю) та розчин, що використовується для зберігання алергенів (для негативного контролю), вводили в епідерміс передпліччя за допомогою ланцетів на відстані не менше 2 см один від одного. Результат тестування оцінювали через 20 хвилин згідно Інструкції про порядок проведення специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань, Наказу МОЗ і АМН України від 02.04.2002 N 127/18. Позитивним вважали результат ШПТ у разі виникнення папули в місці уведення алергену діаметром (в найбільшому розмірі, виключаючи псевдоподії, якщо такі були) ≥ 3 мм, за умови

відповідних значень позитивного та негативного контролю. В залежності від розміру папули результати тесту були позитивні (3-7 мм), виражено позитивні (8-12мм) та гіперергічні (13 і більше мм).

Лабораторні методи дослідження. Для підтвердження еозинофільного варіанту запалення пацієнтам проводили загальний аналіз крові за загальноприйнятою методикою, цитологічні аналізи мазка із носа (для осіб з АР) та мокротиння (для пацієнтів з БА). Для цього мазки з носа чи препарату мокротиння, фіксовані сумішшю Никифорова забарвлювали за методом Романовського-Гімзи. Для визначення специфічних IgE (sIgE) до окремих алергенних білків використовували сироватку венозної крові, що зберігалась при температурі -20°C до проведення даного дослідження. Кожен зразок сироватки проаналізовано на наявність специфічних IgE до 112 алергенних компонентів з різноманітних джерел використовуючи технологію ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). Для проведення дослідження, використовували методику, вказану в інструкції виробника. Результати флюоресценції аналізували, використовуючи лазерний сканер (LuxScan-10K, Capitalbio, China) та програмне забезпечення Phadia Microarray Image Analyzer. Результати отримували в одиницях ISU-E (напівкількісні).

Методи статистичної обробки матеріалу. Біостатистичний аналіз даних, отриманих в ході дослідження, проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA), також були використані інші статистичні методи, такі як описові та аналітичні. Критерій Шапіро-Уїлка було використано для перевірки гіпотези про нормальність розподілу. В даному дослідженні використані непараметричні методи, що включали кількість спостережень (n), медіану (Me) з міжквартильним інтервалом (25-75%) та відсоткову частку (%), тому, що характер розподілу даних представлені у дослідженні був неправильний. Достовірність відмінностей середніх величин для незв'язаних груп визначалась за критерієм Манна-Уїтні (U). Щодо закону розподілу для зв'язаних груп, то для його визначення використовувався критерій Вілкоксона. Тест ANNOVA Фрідмана (W)

використовували для множинного порівняння залежних вибірок. Критерій Хіквдрат (χ^2) було використано для обчислення відносних величин. Під час обчислення медіан та квартилів, при проведенні порівняння груп та та кореляційного аналізу, з аналізу були виключені пропущені дані. Також пропущені дані виключались під час обчислення частки пацієнтів в групі, що мали певну ознаку (у %). За допомогою цього методу, отримували валідну частку пацієнтів, що мали спільну ознаку.

Третій розділ присвячений поширеності та структурі сенсibilізації до алергенних білків домашніх тварин у пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом.

У даному етапі ретроспективного дослідження взяли участь 553 пацієнти, що для алергологічного обстеження з приводу клініко-анамнестичних ознак можливої респіраторної алергічної патології звернулись протягом 2016-2020 років в ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост» м. Києва. Сенсibilізацію до алергенів тварин, як правило, в поєднанні з ГЧ до інших компонентів інгаляційних алергенів виявлено у 65 (46,1 % від усіх обстежених даної вікової групи) з 141 дитини віком 0-6 років, у 76 (62,8 % від усіх обстежених даної вікової групи) з 121 дитини віком 7-18 років та серед дорослих осіб у 42,6 % (124 обстежуваних).

Аналізуючи структуру сенсibilізації до алергенних білків тварин серед 124 осіб 19-ти років та старше, у яких виявлено сенсibilізацію до алергенів тварин), з'ясувалося, що як і в двох попередніх групах, білком, сенсibilізація до якого зустрічається найчастіше є утероглобін кішки Fel d1 у 50 (40,3 %), тоді як інший мажорний білок кішки Fel d4 зустрічався в цій групі лише у 9 (7,3 %) пацієнтів, тобто значно рідше ($p < 0,05$) зустрічається сенсibilізація до сечового калікреїну собак-самців Can f5, яка мала місце у 25 (20,2 %) обстежуваних, тоді як сенсibilізація до іншого головного білка собаки – ліпокаліну Can f1 – у 15 (12,1 %) пацієнтів. Слід підкреслити, що Can f5 – це білок, що продукується виключно собаками – самцями, може володіти перехресною реактивністю з сім'яною рідиною чоловіків, що може бути причиною алергічних реакцій у жінок при незахищеному статевому акті. Сенсibilізація до інших ліпокалінів собаки

зустрічалась ще рідше: до Can f2 – у 4 (3,2 %), до Can f4 – у 2 (1,6 %), до Can f6 – у 1 (0,8 %) осіб з даної групи, що мали ГЧ до алергенів тварин. Сенсibilізація до головних алергенів миші та коня зустрічались вкрай рідко – відповідно до Mus m1 у 1 (0,8 %) обстеженого, до Equ c1 – у 4 (3,2%) осіб. Позитивні результати визначення sIgE до сироваткових альбумінів серед обстежених даної групи зустрічались з наступною частотою: до Can f3 – у 5 (4,0 %) пацієнтів, до Fel d2 – у 9 (7,3 %) осіб, до Equ c3 – у 3 (2,4 %) обстежених.

В цьому ж розділі зроблено узагальнення результатів дослідження. Переважна більшість пацієнтів з респіраторними АЗ (73,3 %) була сенсibilізована більш ніж до 3 алергенних білків проти 26,7 % осіб з сенсibilізацією від 1-го до 3-х компонентів, а 59,3% – більш ніж до 5 алергенних білків. При цьому більшість (63,4 %) обстежених була сенсibilізована одночасно і до інгаляційних, і до харчових алергенів.

Сенсibilізацію до алергенів тварин, як правило, в поєднанні з ГЧ до інших компонентів інгаляційних алергенів виявлено у 46,1 % дітей віком 0-6 років, у 62,8 % дітей віком 7-18 років та у 42,6 % дорослих осіб. При цьому у всіх вікових групах переважала сенсibilізація до кількох видів тварин, в переважній більшості до кішок та собак одночасно.

У профілі сенсibilізації до алергенів тварин у всіх вікових групах найчастіше зустрічається сенсibilізація до Fel d1, алергену кішки, але алергени собаки також відіграють важливу роль у структурі сенсibilізації до цілорічних алергенів.

В четвертому розділі присвячений профілю сенсibilізації до молекулярних алергенних компонентів собаки та алгоритму ведення пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом і гіперчутливістю до алергенів собак.

У дослідженні прийняли участь 102 пацієнти (37 жінок та 65 чоловіків), які відповідали критеріям включення і виключення, середній вік – 36,5 років, Me – 33 (25-39) років. Всі ці 102 особи мали встановлений діагноз БА та/або АР та позитивні результати ШПТ зі стандартизованими алергенами собаки. Усі пацієнти, що прийняли участь у дослідженні, підписали інформовану згоду на участь та обробку їх персональних даних і результатів обстеження. В результаті

дообстеження 85 пацієнтам, серед яких було 30 жінок та 55 чоловіків, встановлено діагноз АР, БА діагностовано у 17 пацієнтів (7 жінок та 10 чоловіків). При цьому у 12 (5 жінок та 7 чоловіків) з 102 обстежених з підтвердженим АР чи БА мало місце їх поєднання між собою.

З наведених даних видно, що переважна більшість пацієнтів як жіночої, так і чоловічої статі мали середньотяжкий або тяжкий перебіг АР ($p < 0,01$ для обох випадків). При цьому гендерної різниці між пацієнтами з клінічним перебігом АР не виявлено ($p > 0,05$). Слід відзначити, що саме особи з середньотяжким або тяжким перебігом АР найчастіше контактували з собаками постійно, оскільки утримували їх вдома. Пацієнти ж, яким встановлено діагноз АР легкого ступеню епізодично мали контакти з собаками. Та ж сама ситуація мала місце й серед осіб з БА, хоча при цьому переважна більшість обстежених як жіночої, так і чоловічої статі мали або інтермітуючу, або легку персистуючу БА ($p < 0,01$ для обох випадків). Відповідно до мети дослідження був проаналізований молекулярний профіль сенсibilізації до алергенних протеїнів собаки у пацієнтів з БА та/або АР. Для цього, сироватку, отриману з венозної крові пацієнтів, досліджували на наявність специфічних IgE до алергенних білків собаки Can f1 (ліпокаліну) та Can f5 (сечового калікреїну) та мінорного (перехресного) білка Can f3(сироваткового альбуміну) з використанням технології ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden).

З метою оптимізації діагностики ГЧ до алергенів собаки у пацієнтів з БА та/або АР в дисертаційній роботі пропонується використовувати класичний діагностичний пошук, що розпочинається з ретельного збору скарг та анамнезу захворювання, а наступним етапом діагностики слід обрати ШПТ з алергеном лупи собаки, але при неможливості його виконання або наявності протипоказів для проведення шкірних тестів для виявлення сенсibilізації до відповідних алергенів доцільно застосувати визначення sIgE до екстракту лупи собаки. У випадку позитивного результату прик-тестування або виявлення специфічних sIgE до екстракту лупи собаки сенсibilізація до алергенів собаки є достовірно підтвердженою.

Також зроблено узагальнення результатів дослідження.

Більшість пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки сенсibilізовані до одного або обох головних алергенів собаки Can f1 та Can f5. Сенсibilізація до 2 та більше алергенних білків одночасно як правило, асоціюється, з більш тяжким перебігом респіраторної алергопатології.

При обстеженні осіб з БА та/або АР слід звертати увагу на випадки моносенсibilізації до сечового калікреїну собаки Can f5, оскільки даний компонент часто відсутній в екстрактах для ШПТ та екстрактах алергенів для проведення АСІТ, що може призвести до хибнонегативних результатів тестування та неефективної імунотерапії алергенами.

З метою покращення ведення пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки дисертант вважає доцільно використовувати запропонований в дисертації алгоритм.

У п'ятому розділі проведена оцінка ефективності алергенспецифічної імунотерапії пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою з гіперчутливістю до алергенів собаки.

Дана характеристика пацієнтів, відібраних для АСІТ алергенами собаки, та методика її проведення. Проведена оцінка ефективності АСІТ пацієнтів.

Зроблено узагальнення результатів дослідження.

АСІТ алергенами собаки на тлі базисної фармакотерапії дозволяє знизити вираженість симптомів БА та АР у 78,3 % пацієнтів вже через 1 рік від початку свого проведення.

Рівень sIgG4-антитіл поряд з клінічними даними є достовірним діагностичним маркером ефективності АСІТ алергенами собаки вже через 1 рік від початку лікування.

Шостий розділ присвячено аналізу та обговоренню результатів.

Дисертаційне дослідження виконувалося в період з листопада 2020 року по листопад 2023 року на базі ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост», яка на момент виконання дослідження була клінічною базою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Воно складалось з

декількох етапів (розділ 2). 1 етап містив дані ретроспективного дослідження результатів мультиплексного тесту ISAC, яке проводилось на основі обстеження пацієнтів, що звернулись до ТОВ «Клініка алергології та імунології «Форпост» в 2016-2021 роках зі скаргами на наявність можливої респіраторної алергопатології. 2 етап включив дані проспективного дослідження пацієнтів з ГЧ до алергенів собаки та 3-й етап – визначення ефективності АСІТ алергенами собаки у пацієнтів за БА та/або АР та БА з підтвердженою сенсibiliзацією до мажорних алергенів собаки. Дослідження було індивідуальним.

Шість висновків роботи чітко сформульовані, обґрунтовано і логічно витікають з поставлених завдань, мають зв'язок з результатами дослідження.

Практичні рекомендації ґрунтуються на даних дисертаційної роботи, є зрозумілими та лаконічними.

Додатки містять список публікацій здобувача, відомості про апробацію результатів дисертації та список наукових форумів та публікацій в друкованих матеріалах конгресів, де висвітлювались основні положення дисертації.

Таким чином, дисертаційна робота Ликової Мар'яни Анатоліївни побудована за класичною схемою, зміст та структурні одиниці якої відповідають вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Представлені матеріали викладені і обговорені грамотно, послідовно і аргументовано. В цілому дисертація є самостійно виконаною завершеною науковою працею.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення, зауваження

В процесі роботи з дисертаційною роботою принципових зауважень не виявлено. Робота містить незначну кількість орфографічних помилок, які не впливають на якість та наукове значення дисертаційної роботи. Як позитивне, слід відмітити наявність в роботі якісний статистичний аналіз отриманих результатів, що яскраво демонструє як теоретичну, так й практичну значимість роботи.

Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову та практичну цінність.

При рецензуванні виникли наступні уточнюючі запитання:

1. Чому для контролю ефективності алергенспецифічної імунотерапії був обраний метод визначення рівню специфічних IgG4 до алергенів собаки, а не інші методи?
2. З якою метою аналізувався профіль сенсibilізації пацієнтів до інших алергенів (пилкових, побутових, харчових)?
3. Чи досліджувалася динаміка тяжкості бронхіальної астми та алергічного риніту у пацієнтів з підтвердженою сенсibilізацією до алергенів собаки, яким не проводилася алергенспецифічна імунотерапія?
4. Чому в дослідження ефективності алергенспецифічної імунотерапії алергенами собаки не були включені пацієнти з моносенсibilізацією до компоненту Can f5?

**Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня
доктора філософії**

Дисертаційна робота Ликової М.А. «Гіперчутливість до алергенів собаки у пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом: поширеність, специфічна діагностика та лікування» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.03.08 «Імунологія та алергологія») присвячена актуальній проблемі алергології, є закінченим науковим дослідженням, що містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, які, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – оптимізацію діагностики та вибір тактики лікування пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом та сенсibilізацією до алергенів собаки.

Виходячи з актуальності, обсягу та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Ликової М.А. на тему «Гіперчутливість до алергенів собаки у пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом: поширеність, специфічна діагностика та лікування» повністю відповідає вимогам пп 6, 7, 8

Порядку 9 присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової ради спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44, та наказу МОН України від 19.08.2015 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Ликова Мар'яна Анатоліївна заслуговує присвоєння наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.03.08 «Імунологія та алергологія»).

**Офіційний опонент спеціалізованої
вченої ради ДФ 26.613.173:**

Д.мед.н., професор, професор ЗВО
кафедри внутрішньої медицини 2,
фтизіатрії, професійних хвороб і
клінічної імунології ДДМУ

Євгенія ДИТЯТКОВСЬКА

DocuSigned by:
Євгенія Дитятковська
70E4F2007B4D420...



Підпис *Є. Дитятковської*
ЗАСВІДЧУЮ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
» 20__ р.

*Перший секретар,
к.б.м.н., доцент
С. ЕГОРОВА*