

## Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Беш Лесі Василівни 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»

**Науковий керівник :** доктор медичних наук, професор Зайков Сергій Вікторович.

**Актуальність обраної теми.** Проблема алергічних захворювань залишається пріоритетною впродовж багатьох років у світовій медичній практиці. Протягом останніх років спостерігається значне збільшення частоти даної патології. З 2010 року, згідно даних ВООЗ, її поширеність набула рис епідемії. Водночас на наших очах твориться революція в алергології, запроваджені нові методи молекулярної алергодіагностики, які дозволяють не лише точно ідентифікувати молекулу винного алергену і визначити причинно значущий алергенний білок, але й встановити можливі перехресні реакції, передбачити важкість можливої реакції після контакту з цим алергеном і оцінити очікувану ефективність алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Однак, незважаючи на суттєве розширення уявлень щодо діагностики, лікування алергічної патології, багато питань залишаються дискусійними. Зокрема це стосується питань щодо гіперчутливості до епідермальних алергенів домашніх тварин. Літературні дані наводять високу частоту сенсibilізації до цих алергенів, що значною мірою пов'язано зі зростанням кількості домашніх тварин в помешканнях. Проблеми поширеності гіперчутливості до алергенів домашніх тварин вивчалися і в Україні. Особливо часто гіперчутливість до алергенів домашніх тварин реєструвалася у дітей, яким було встановлено діагноз бронхіальної астми (БА) та/або алергічного риніту (АР). Зокрема, дослідження, проведені в Запоріжжі, довели, що гіперчутливість до алергенів котів і собак у дітей з БА займала значне місце в структурі сенсibilізації. Водночас поряд із широким вивченням проблем гіперчутливості до алергенів кішки, кількість робіт, присвячених питанням алергії до епідермальних алергенів собак, незначна, а результати проведених досліджень неоднозначні.

Нові уявлення, сформовані на підставі сучасних наукових досліджень, дозволяють стверджувати, що алергени собаки є поширеною причиною сенсibilізації, що сприяє розвитку симптомів АР, кон'юнктивіту та БА. В останні роки з впровадженням молекулярної алергодіагностики суттєво розширилися можливості діагностики алергії до різноманітних алергенів, зокрема до компонентів алергенів собаки. Оскільки антитіла IgE до молекул алергену можуть відрізнятися у різних пацієнтів, методи молекулярної діагностики дозволяють скласти індивідуальні профілі ризику

розвитку сенсibiliзації до конкретних алергенів. Сьогодні ми можемо не лише точно ідентифікувати молекулу винного алергену, але й передбачити важкість можливої реакції після контакту з ним алергеном і оцінити очікувану ефективність АСИТ. Слід відзначити, що лише цей метод лікування здатен модифікувати перебіг алергічного процесу, формуючи толерантність до причинно-значущих алергенів. Водночас протягом останніх років отримані неоднозначні результати досліджень щодо ефективності АСИТ з використанням алергенів собаки в осіб з АР та/або БА. Саме тому надзвичайно актуальним сьогодні є пошук нових маркерів ефективності такої терапії.

Таким чином, питання, пов'язані з гіперчутливістю до алергенів собаки потребують подальшого вивчення. Поглиблене дослідження впливу гіперчутливості до алергенів собаки на перебіг БА і АР з використанням методів молекулярної діагностики дозволить не лише оптимізувати вибір методів та програму терапії, але й оцінити ефективність обраного лікування.

Отже, треба визнати, що робота Ликової Мар'яни Анатоліївни, яка має на меті оптимізацію специфічної алергодіагностики та імунотерапії пацієнтів з БА та/або АР алергічним ринітом з підтвердженою гіперчутливістю до алергенів собаки, є актуальною та представляє значне наукове та практичне зацікавлення.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є індивідуальним і не має зв'язку з іншими науковими дослідженнями.

**Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації.** Дисертаційна робота є самостійною науковою роботою, виконаною здобувачкою під керівництвом доктора медичних наук, професора Зайкова Сергія Вікторовича. Дисертантка особисто провела аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначила напрямок наукового дослідження, мету та завдання дисертаційної роботи, розробила карти спостереження, провела ретроспективне та проспективне клінічне дослідження. Здобувачка самостійно здійснила анкетування пацієнтів, провела спостереження в клініці та прийняла участь у інструментальному обстеженні пацієнтів. Дисертантка самостійно здійснила оцінку отриманих результатів дослідження, провела їх статистичний аналіз та підготувала дисертацію до захисту.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій.** Наукові результати, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Ликової М.А. підкріплені достатнім об'ємом клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження. Перший етап дослідження включав ретроспективний аналіз профілів сенсibiliзації до алергенних білків у 553 осіб на підставі результатів мультиплексного молекулярного тесту ISAC. Серед пацієнтів з підтвердженою сенсibiliзацією до алергенів собаки встановлено залежність клінічних симптомів від профілю сенсibiliзації. Другий етап - проспективне дослідження особливостей клінічної симптоматики і спектру сенсibiliзації до окремих алергенних білків собаки серед

102 пацієнтів з БА та/або АР і гіперчутливістю до алергенів собаки. Третій етап дослідження - проспективне вивчення ефективності АСИТ стандартизованими алергенами собаки у 23 осіб з респіраторною алергопатологією.

В процесі дисертаційного дослідження авторка використала загальноклінічні, інструментальні, алергологічні, цитологічні, імунофлюоресцентні методи. На особливу увагу заслуговує глибина специфічної молекулярної алергодіагностики із використанням мультиплексного тесту ISAC. Статистична обробка отриманих результатів проводилась відповідно до сучасних вимог з використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Отримані результати дисертаційної роботи інтерпретувалися з урахуванням сучасного стану проблеми, її теоретичного та практичного значення. Загальні висновки аргументовані та логічно випливають з одержаних результатів проведеного дослідження. Викладене вище дає підстави стверджувати, що робота виконана на належному науково-методичному рівні, її положення обґрунтовані та достовірні.

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

**Наукова новизна результатів дослідження.** Виконані дослідження дозволили автору вперше отримати нові наукові дані стосовно структури сенсibilізації до алергенних білків тварин серед різних вікових категорій пацієнтів. Встановлено, що серед пацієнтів з АР та БА найчастіше реєструється сенсibilізація до головних алергенних білків собаки Can f1 і Can f5. Доповнені наукові дані щодо прогнозу важкості перебігу респіраторних проявів алергії залежно від структури сенсibilізації. Доведено, що одночасна сенсibilізація до двох та більше алергенних протеїнів собак, переважно пов'язана з важчим перебігом АР та/або БА. На підставі отриманих результатів оптимізований алгоритм ведення пацієнтів з БА та АР і гіперчутливістю до алергенів собаки. Визначено ефективність АСИТ серед пацієнтів з БА та АР, сенсibilізованих до головного білка собаки Can f1.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані наукові результати мають важливе прикладне значення для лікарів первинної ланки і вузьких спеціалістів (алергологів, імунологів, оториноларингологів). Важливим практичним висновком є результати поширеності гіперчутливості до алергенів собак, що є не лише підставою для загострення уваги лікарів до проблеми алергії на алергени тварин, але й дозволить покращити виявлення даної патології. Визначені критерії прогнозування важкості перебігу перебігу БА та АР залежно від молекулярного профілю сенсibilізації пацієнтів з гіперчутливістю до алергенів собаки.

Обґрунтовані рекомендації щодо вибору тактики лікування пацієнтів, зокрема призначення АСИТ на підставі визначення молекулярного профілю сенсibilізації до алергенних білків собаки. Доведена ефективність та безпечність АСИТ алергенами собаки у пацієнтів, сенсibilізованих до мажорних білків.

Отримані наукові дані дисертаційної роботи **впроваджені в навчальний процес** кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова, кафедри клінічної імунології та алергології Львівського НМУ імені Данила Галицького, кафедри внутрішньої медицини №2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету, кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського НМУ.

**Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі лікувальних установ** Дніпра (міський алергологічний центр КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»), Тернополя (обласний центр клінічної імунології та алергології), Києва (поліклінічне відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»; клініка алергології та імунології «Форпост»; Київський міський алергоцентр КНП «Київська міська клінічна лікарня №8; медичний центр ТОВ «ЕЙРДОК»; алергоцентр ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України»; центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології імені О.С.Коломійченка»).

**Оцінка структури та змісту дисертації, аналіз її розділів.** Дисертаційна робота Ликової М.А. написана за традиційною схемою. Матеріал дисертації надрукований на 154 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та 14 додатків. Бібліографія містить 139 джерел (6 – кирилицею, 133 – латиницею), з них 86 % за останні 5 років. Робота вдало ілюстрована 12 таблицями та 15 рисунками.

Вступна частина дисертації написана повноцінно і включає в себе усі складові, передбачені вимогами до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії. У вступі автор розкриває актуальність обраної теми та обґрунтовує доцільність проведення досліджень. Мету сформульовано чітко, завдання дослідження викладені логічно та послідовно.

В огляді літератури (розділ 1) автор аналізує досліджувану проблему в різних аспектах. Аналітичний огляд праць, присвячених цій проблемі, написаний грамотно, всебічно висвітлені окремі дискусійні питання. Відчутно, що автор працювала з першоджерелами.

У другому розділі, присвяченому матеріалам і методам дослідження, чітко визначений напрямок і дизайн дисертаційного дослідження, вдало зроблене групування і детально висвітлені використані в роботі сучасні методи дослідження.

Аналізуючи розділи, у яких викладені результати власних досліджень, слід відзначити, що робота написана фаховим спеціалістом. Основна заслуга цієї роботи – це новаторський підхід, пошук і апробація комплексного підходу до оптимізації критеріїв діагностики і лікування БА і АР у пацієнтів з гіперчутливістю до алергенів собаки.

В третьому розділі проаналізована поширеність та структура гіперчутливості до алергенів домашніх тварин та профіль сенсibilізації до алергенних компонентів у пацієнтів з БА та/або АР. Показано, що серед всіх вікових груп пацієнтів, сенсibilізованих лише до одного алергену тварин, переважає сенсibilізація до алергенів kota.

У четвертому розділі представлений профіль сенсibilізації до алергенних компонентів собаки та алгоритм ведення пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом з гіперчутливістю до алергенів собаки. Встановлено, що у профілі сенсibilізації до компонентів алергенів собаки у осіб з БА та/або АР переважає за частотою сенсibilізація до Can f1 та Can f5. Сенсibilізація до двох та більше алергенних компонентів собаки одночасно асоціюється з більш тяжким перебігом респіраторних алергозів.

В 5 розділі представлена детальна характеристика пацієнтів, відібраних для АСІТ алергенами собаки та методика її проведення. Представлені маркери ефективності такої терапії. Доведено, що АСІТ алергенами собаки є ефективним методом лікування пацієнтів з БА та/або АР і гіперчутливістю до головних алергенних компонентів собаки Can f1 та Can f5. Її застосування дозволяє у 78,3% осіб покращити клінічну симптоматику респіраторної алергопатології та досягти індукції блокуючих антитіл класу IgG4 до алергенів собаки вже після 1-го року лікування у 82,6 % осіб.

Беззаперечною цінністю роботи є розділ, присвячений узагальненню результатів. Там є і аналіз, і порівняння результатів дослідження з даними літератури, і елементи дискусії. Він є хорошим підсумком всієї роботи.

Висновки логічно випливають з аналізу та узагальнення матеріалів дослідження й повністю відповідають положенням, сформульованим в меті та завданнях. Практичні рекомендації детально розкривають їх зміст та можуть безпосередньо бути використані лікарями в закладах практичної охорони здоров'я.

**Дотримання принципів академічної доброчесності.** Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій не було виявлено ознак плагіату, фальсифікації чи інших порушень академічної доброчесності.

**Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення.** Дисертаційна робота Ликової М.А., подана до захисту, є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані результати. Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає. В тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки, певні стилістичні і пунктуаційні неточності. Однак, такі недоліки зустрічаються практично в кожній дисертації, не мають принципового значення і не знижують цінності роботи.

**Питання, що виникли під час ознайомлення з роботою:**

1. Яку тактику лікування доцільно рекомендувати пацієнту з позитивними результатами молекулярної діагностики, але негативними даними шкірних прикметів?
2. Чи вивчали Ви динаміку клінічних симптомів респіраторної алергії у пацієнтів, які не розпочали АСИТ після підтвердження гіперчутливості до алергенів собаки?
3. Якою, на Ваш погляд, має бути тактика ведення пацієнтів з одночасною наявністю гіперчутливості до алергенів кількох домашніх тварин?

**Висновок**

**Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціалізованої ради.** Дисертаційна робота Ликової Мар'яни Анатоліївни за темою: «Гіперчутливість до алергенів собаки у пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом: поширеність, специфічна діагностика та лікування» відповідає паспорту спеціальності 222 «Медицина». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

**Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеню 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 ступеню 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 обгрунтовані результати, які, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – оптимізація діагностики та вибір тактики лікування пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом і сенсibiliзацією до алергенів собаки.

Виходячи з актуальності, обсягу та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обгрунтованості 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 «Імунологія та алергологія»).

Офіційний опонент,  
завідувач кафедри педіатрії №2,  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
доктор медичних наук, професор



Леся БЕШ

Особу та підпис професора Лесі Беш засвідчую.

Учений секретар Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького.



Світлана Ягело