

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,

професора кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, доктора медичних наук,
професора Зайкова С. В. на дисертацію Левченко Анастасії Романівни
«ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ
ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З СУПУТНІМИ АЛЕРГІЧНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ», подану до захисту на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

1. Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі клініки внутрішніх хвороб – покращенню діагностики та результатів лікування синдрому подразненої кишки (СПК) у пацієнтів з супутніми алергічними захворюваннями (АЗ) та порушенням толерантності до гістаміну, що має значне клінічне та медико-соціальне значення. Згідно з даними сучасної світової та вітчизняної статистики, на СПК страждає у середньому до 10-15 % дорослих осіб, а АЗ реєструються у 10-40 % представників дорослої популяції населення, що свідчить на користь частого поєднання вказаних патологічних станів між собою. Крім того, результати досліджень останніх років наводять на думку про можливе існування спільних патогенетичних механізмів у формуванні СПК, АЗ, а також синдрому низької толерантності до гістаміну (СНТГ), який реєструється приблизно у 3 % представників загальної популяції і нерідко лежить в основі розвитку і подальшого прогресування алергопатології та захворювань шлунково-кишкового тракту.

Вищезазначена коморбідність негативно впливає на клінічний перебіг поєднаної патології, ускладнює її діагностику, знижує ефективність лікування та якість життя відповідних категорій пацієнтів. У зв'язку з цим для оптимізації діагностики СПК і тактики лікування пацієнтів з коморбідною (СПК, СНТГ, АЗ) патологією необхідно проводити додаткові дослідження, які можуть надати відповіді на питання поширеності вказаної коморбідності, її клінічних особливостей, ролі імунних механізмів у патогенезі СПК, зокрема ІgE-опосередкованих та не-ІgE-опосередкованих реакцій харчової алергії та харчової

непереносимості, ролі в цьому порушеної толерантності до гістаміну, що надасть можливість покращити діагностику та лікування відповідних категорій пацієнтів.

Отже, непова визначеність ситуації щодо частоти, етіологічних факторів, патогенетичних механізмів СПК, особливо у пацієнтів з супутніми АЗ формує невизначеність з вибором раціональної лікувальної тактики, зокрема етіотропної та патогенетичної терапії відповідних категорій пацієнтів, що вимагає пошуку нових підходів до їх лікування. Тому обраний дисертанткою напрямок наукового дослідження є актуальним і перспективним, оскільки дозволяє оптимізувати діагностику та лікування СПК у осіб з супутніми АЗ та СНТГ.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на тему «Роль персоніфікованої геномної медицини і кишкового мікробіому при захворюваннях шлунково-кишкового тракту» (№ держреєстрації 0116U004906), в якій дисертантка є співвиконавцем.

3. Наукова новизна дослідження та практичне значення.

Наукова новизна даної дисертаційної роботи полягає в тому, що її авторкою вперше вивчено поширеність та особливості клінічного перебігу СПК на тлі супутніх АЗ, а також характер та особливості їх перебігу у хворих на СПК. При цьому встановлено, що супутня алергічна патологія зустрічається у 56 % хворих на СПК, а в структурі АЗ у осіб з СПК переважають алергічний риніт – 51,2 %, медикаментозна алергія – 42,9 % та поліноз – 40,5 %. У хворих на СПК та АЗ частіше зустрічається субтип СПК з діареєю (СПК-Д) – 57,1 % та значно рідше СПК змішаний (СПК-Зм) – 16,6 % усіх випадків.

Також вперше дисертанткою вивчені особливості стану клітинного і гуморального імунітету, цитокинового профілю, неспецифічної резистентності та спектру сенсibilізації до різних алергенів у пацієнтів із СПК та супутніми АЗ, які полягають в тому, що у них відзначаються зниження абсолютної кількості Т-

лімфоцитів, підвищення рівня IgM, IgE та IgG₄, циркулюючих імунних комплексів (ЦК) та фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП- α), еозинофільного катіонного білку (ЕКБ), а також формування гіперчутливості до алергенів кліщів *D. pteronyssinus* та *D. farinae*.

Крім того, авторкою вперше вивчено рівень сироваткового гістаміну та діамінооксидази (ДАО) у хворих на СПК, визначена частота СНТГ у хворих на СПК та АЗ, відзначена роль СНТГ у патогенезі СПК. Встановлено, що у 51,4 % хворих на СПК та АЗ виявляється низький рівень ДАО та високий рівень гістаміну, що у сукупності з підвищенням рівня загального IgE, наявністю алергенспецифічних антитіл класу IgE суттєво підвищує ризик розвитку як алергопатології, так і СНТГ.

Також дисертанткою вперше вивчено вплив персоніфікованої дієтотерапії з низьким вмістом гістаміну на клінічний перебіг СПК та доведена ефективність додаткового призначення антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів пацієнтам з СПК. При цьому встановлено, що такий комплексний підхід до терапії хворих на СПК і АЗ підвищує ефективність лікування пацієнтів, особливо при субтипі СПК-Д.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що авторкою запропоновано внести доповнення до існуючих діагностичних та лікувальних підходів у пацієнтів з поєднаним перебігом СПК та АЗ, на основі чого створений відповідний алгоритм ведення осіб з такою коморбідною патологією. На базі результатів дослідження їх авторкою запропоновано при обстеженні пацієнтів з СПК активно виявляти симптоми алергії та харчової непереносимості, а у комплекс лабораторної діагностики при поєднанні СПК з АЗ включати вивчення імунного статусу та комплексну алергодіагностику з визначенням рівня загального та алергенспецифічних IgE. Дисертанткою доведено, що у осіб з СПК та непереносимістю харчових продуктів з метою виявлення СНТГ слід додатково визначати рівень гістаміну та ДАО у сироватці крові, особливо при неефективності стандартної базисної терапії пацієнтів з СПК.

В якості практичних рекомендацій авторкою запропоновано нові підходи до лікування хворих на СПК та АЗ за допомогою дієти з низьким вмістом гістаміну і призначення антигістаміних та антилейкотрієнових засобів.

Матеріали даної роботи, практичні рекомендації та висновки роботи можуть бути використані в практичній діяльності лікарів загальної практики/сімейної медицини, терапевтів, гастроентерологів, алергологів, пульмонологів, оториноларингологів, а також у навчальному процесі у вищих навчальних закладах.

4. Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі, їх достовірність.

Дисертаційна робота Левченко А.Р. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі (150 пацієнтів та 30 здорових добровольців). Групи обстежених пацієнтів сформовані правильно і є репрезентативними за основними характеристиками. Методи досліджень, які застосовані в роботі, є стандартизованими, інформативними та відповідають поставленій меті і завданням роботи. Верифікація діагнозів та призначення лікування пацієнтам здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів. Усі положення та висновки роботи обґрунтовані і базуються на вірогідних даних, статистична обробка яких здійснена адекватно. Дослідження виконані на достатньому клінічному матеріалі, а отримані авторкою дані дозволяють зробити заключення про обґрунтованість висновків і практичних рекомендацій, що й забезпечило досягнення мети та вирішення завдань роботи.

5. Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Основні положення та результати роботи повною мірою висвітлені у опублікованих 13 наукових працях, у тому числі в 9 статтях (з них – 5 одноосібних) у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, а також у 4

тезах в матеріалах міжнародних та вітчизняних наукових форумів різного рівня. Опубліковані статті відображають власні результати досліджень та не дублюють одна одну.

Результати проведеного дослідження були оприлюднені та апробовані на наукових конференціях, з'їздах та симпозиумах в Україні, а також на закордонних міжнародних конференціях, зокрема на: XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 20 - 22 вересня 2017 року); Thirty-Second Conference on Artificial intelligence (AAAI-18) (New Orleans, Louisiana, USA, February, 2-7, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогодення та перспектива» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика) (Київ, 29-30 березня 2018 року).

6. Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи.

Дисертація обсягом 185 сторінок, ілюстрована 29 таблицями та 21 рисунком. Вимоги щодо розташування тексту, шрифтів і кеглю дотримані. Робота має класичну структуру і складається зі вступу, основної частини (аналітичний огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 2 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків.

Список використаних джерел літератури містить 210 посилань (78 кирилицею і 132 латиницею), що свідчить на користь глибокого аналізу сучасного стану обраної для дослідження проблеми.

У вступі обґрунтована актуальність дослідження, чітко наведені його мета, задачі, об'єкт, предмет дослідження, наукова новизна, практичне значення роботи, впровадження результатів дослідження в практику, доповіді й публікації по матеріалам дисертації. Слід підкреслити, що мета і завдання роботи повністю відповідають рівню кандидатських дисертацій.

«Огляд літератури» складається з 6 підрозділів, які відповідають основним напрямкам особистих досліджень дисертантки. Він надає уяву про класифікацію, критерії діагностики, епідеміологію, етіологію, патогенез СПК, існуючі підходи до його лікування. Розділ написано ґрунтовно з критичним аналізом сучасних даних за проблемою, що вивчалася. Важливо, що аналіз літературних даних обґрунтовує актуальність обраного автором напрямку дослідження. Огляд літератури займає близько 20 % від об'єму основної частини дисертації, що відповідає вимогам ДАК України.

Другий розділ дисертації присвячений загальній характеристиці пацієнтів та методам їх обстеження. В ньому розділі наведені всі необхідні матеріали про клінічну характеристику осіб дослідної та контрольної груп, методи їх обстеження, оцінку результатів лікування пацієнтів, методи статистичної обробки отриманих даних. Групи обстежених для порівняння результатів дослідження та оцінки результатів лікування були сформовані ретельно і виявилися репрезентативними за основними характеристиками. Слід відзначити, що авторкою в роботі використані сучасні та адекватні завданням дослідження методи обстеження пацієнтів, стандартизовані та інформативні методи статистичної обробки результатів дослідження, що дозволило їй отримати достовірні висновки та сформувані раціональні практичні рекомендації.

Наступні розділи роботи висвітлюють власні дані дисертантки. Заслугує на увагу детальна характеристика змін у клінічному стані та лабораторних показниках обстежених в процесі їх лікування. Вказані дані опрацьовані статистично та наочно представлені у таблицях і рисунках, що значно полегшує сприйняття результатів дослідження.

У 3-му розділі «Частота розвитку та особливості перебігу синдрому подразненої кишки у хворих з алергічними захворюваннями» авторкою наведені цікаві дані про частоту, особливості клінічного перебігу, субтипи СПК у пацієнтів з супутніми АЗ, зміну показників імунного статусу у осіб з СПК та СПК у поєднанні з АЗ, частоту виявлення СНТГ у пацієнтів з СПК та АЗ, етіологічний спектр алергенів у осіб з СПУ та АЗ в залежності від наявності або

відсутності у них СНТГ. На підставі результатів дослідження дисертанткою встановлено високий ризик розвитку АЗ у пацієнтів з СПК, негативний вплив поєднаної патології на клінічний перебіг, імунний статус та якість життя відповідних категорій обстежених, що вимагає розробки сучасних підходів до їх лікування.

У четвертому розділі «Ефективність антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у лікуванні хворих на синдром подразненої кишки» дисертантка запропонувала та довела ефективність комплексної програми лікування пацієнтів з коморбідною патологією шляхом використання антимедіаторної терапії у складі антигістамінного та антилейкотрієнового препаратів, що супроводжувалося суттєвим позитивним ефектом з боку клінічних та лабораторних показників, а також дозволило значно підвищити якість життя пацієнтів з СПК, особливо при його субтипі СПК-Д. Все це в подальшому дозволило авторці запропонувати оригінальний алгоритм ведення пацієнтів з СПК та АЗ, який дозволяє оптимізувати ведення даної категорії пацієнтів і підвищити ефективність їх лікування.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка ретельно аналізує отримані дані, підводить підсумок результатів проведених нею досліджень. Цей розділ містить найсуттєвіші результати роботи, підкреслює комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Узагальнення результатів власних досліджень додатково підтверджує їх наукову новизну і практичне значення.

Висновки дисертаційної роботи відповідають меті та завданням дослідження, логічно випливають з його результатів і повністю узгоджуються з ними. Практичні рекомендації сформульовані чітко і логічно, мають практичне спрямування і є важливими для практичної медицини.

7. Зауваження і пропозиції.

Принципових зауважень щодо дисертації А. Р. Левченко немає. Є окремі зауваження, які не мають суттєвого значення і не знижують наукової цінності даної роботи в цілому:

1) розділ 2 можна було б скоротити за рахунок менш детального описання методик лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів, а також методів статистичного аналізу отриманих даних, але при цьому можна було б більш детально навести описання дизайну дослідження;

2) у розділі 3 дані таблиць 3.2-3.7 та рисунків 3.1-3.6 дублюються, тому можна було б обрати лише один спосіб подання відповідної інформації;

3) в роботі наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки, поодинокі описки та русизми.

Вказані зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи, не носять принципового характеру, не знижують актуальності, наукової новизни і практичного значення дисертаційного дослідження.

При рецензуванні даної дисертаційної роботи виникли запитання, які носять елемент наукової дискусії:

1. Які імунні механізми вважаються на даний час найбільш важливими у патогенезі СПК?

2. Чи слід рекомендувати пацієнтам з поєднанням СПК та АЗ проведення алергенспецифічної імунотерапії та на які результати лікування при цьому можна розраховувати?

3. Які рекомендації у відношенні лікувальної тактики можна надати пацієнтам з іншими, крім СПК-Д, субтипами СПК?

Вказані недоліки не є принциповими і не зменшують цінності дисертації Левченко А.Р. як завершеної науково-дослідної роботи, що виконана на високому науковому рівні.

Висновок:

Дисертація Левченко Анастасії Романівни «Оптимізація діагностики та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з супутніми алергічними

захворюваннями», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Шипуліна В.П., є самостійною завершеною науково-дослідною роботою. У ній одержано нові науково обгрунтовані результати, які в сукупності вирішують актуальну задачу клінічної медицини. Дослідження виконано на високому методичному рівні, а його результати мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення. Основні результати дисертації повністю висвітлені у наукових фахових виданнях, апробовані на наукових форумах. Автореферат та опубліковані праці відповідають змісту дисертації

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби і профілю спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06.

За актуальністю, новизною, обсягом досліджень, науковим і практичним значенням дисертаційна робота А. Р. Левченко «Оптимізація діагностики та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з супутніми алергічними захворюваннями» повністю відповідає вимогам п. 11 постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент
 професор кафедри фтизіатрії і пульмонології
 Національної медичної академії післядипломної освіти
 імені П. Л. Шупика МОЗ України,
 доктор медичних наук, професор



С. В. Зайков