

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Белан Элеоноры Борисовны
на диссертационную работу Ткаченко Ксении Евгеньевны
«Аллергические реакции и сенсибилизация к сортам яблока с оценкой
отдельных цитокинов у лиц с пищевой аллергией»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология»

Актуальность выбранной темы

Диссертационное исследование Ткаченко К.Е. посвящено изучению особенностей аллергических реакций и специфической сенсибилизации к различным сортам яблока у лиц с пищевой аллергией (ПА). Актуальность данной работы обусловлена медицинским и социальным значением ПА, которая, как показывают работы последних лет, регистрируется у миллионов людей во всем мире, существенно влияя на качество жизни больных. Среди прочих причин ПА продукты растительного происхождения являются одними из наиболее распространенных. В том числе к таким продуктам относится и яблоко. Вместе с тем исследования, посвященные изучению особенностей клинических реакций и выработки специфических IgE антител к яблоку, практически отсутствуют, а особенности клиники и иммунного ответа, сенсибилизации к различным сортам яблока не описаны вовсе.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Тема диссертационного исследования посвящена изучению клинических особенностей аллергических реакций на антигены яблока и особенностей выработки специфических иммуноглобулинов E к различным сортам яблока, а также продукции общего IgE, интерлейкинов-4,5 у лиц с ПА и атопическим дерматитом (АД) и эффективности индивидуально подобранной диеты, основанной на результатах предшествовавших аллергических реакций и специфической сенсибилизации к различным сортам яблока. Проведенное исследование полностью соответствует

паспорту научной специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология»: «медико-биологическая специальность, посвященная изучению иммунитета (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета».

Работа изложена на 191 странице печатного текста, и содержит 93 таблицы и 6 рисунков. Библиографический указатель содержит 239 источников, из которых 19 отечественных и 220 зарубежных.

Основные результаты диссертации представлены в 27 публикациях, из них 11 статей в научных журналах, которые включены в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК МОН ДНР. Материалы диссертации доложены на 13 научно-практических конференциях в Донецкой Народной Республике, России, Украине.

Диссертация К.Е. Ткаченко построена по общепринятому плану. Во введении автор обосновывает актуальность исследования, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, излагает цель и задачи, положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы приведены общие сведения о ПА на яблоко, описаны различия состава аллергенов яблока, формы сенсibilизации и клинические проявления пищевой аллергии на яблоко, изложены основные методы диагностики аллергии и специфической сенсibilизации к антигенам яблока и лечебные подходы к ведению пациентов с данной патологией. Обзор литературы всего занимает 25 страниц и полностью соответствует тематике диссертации. В разделе «Материалы и методы» (19 страниц) подробно описан контингент обследованных больных, использованные в работе методы определения общего и специфических IgE к различным сортам яблока, интерлейкинов-4,5 в сыворотке крови, а также методы проведенного статистического анализа данных. Полученные результаты диссертационного исследования описаны в пяти разделах (с 3-го по 7-й).

В разделе «Клинико-анамнестические особенности и частота аллергических реакций к антигенам яблока» на 19 страницах автором представлены данные о частоте и особенностях возникновения аллергических реакций на яблоко. При этом установлено, что аллергические реакции на яблоко развивались у $8,76 \pm 2,42\%$ и $8,33 \pm 3,02\%$ обследованных с ПА и АД соответственно. Автором сделано важное практически значимое наблюдение относительно различий клинических проявлений аллергии на яблоко в зависимости от возраста. Так в работе показано, что в детском возрасте аллергические реакции на яблоко проявлялись только в виде обострений АД, тогда как у взрослых имели довольно разнообразный характер (острая крапивница, ангиоотек, оральный аллергический синдром, респираторные и гастроинтестинальные симптомы).

В следующем разделе «Изучение показателей сенсибилизации к различным сортам яблока у детей и взрослых лиц» (17 страниц) автором раскрыты особенности специфической IgE сенсибилизации к сортам яблока различного окраса, а именно к сортам со смешанной красной окраской (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь) и без покровной окраски (Антоновка, Симиренко, Голден, Снежный кальвиль). Как при анализе абсолютных значений sIgE, так и при анализе частот сенсибилизации диссертантом было установлено, что сорта со смешанным красным окрасом имеют стабильно более высокие показатели сенсибилизации ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с сортами без покровной окраски. Данные наблюдения были справедливы как для лиц детского возраста, так и для взрослых. Считаю важными и практически значимыми результаты, полученные автором относительно сорта Голден. Данный сорт занимал «промежуточное» положение между сортами со смешанной красной окраской и оставшимися сортами без покровной окраски. По частоте регистрации сенсибилизации Голден достоверно не отличался от других сортов, в то время как уровни специфических IgE к данному сорту были достоверно ниже, чем у сортов со смешанной красной окраской, и достоверно выше оставшихся сортов без

покровной окраски. Следует отметить также важный выявленный автором факт необходимости детекции аллергии не к общему антигену яблока, а к конкретным сортам. Данный подход позволил избежать у 78% обследованных лиц ложноположительных и в 30% ложноотрицательных результатов, и обеспечить в обоих случаях введение в рацион тех сортов яблока, к которым нет повышенной чувствительности. Кроме того Ткаченко К.Е. проведен корреляционный анализ, выявивший наличие прямых корреляционных зависимостей между уровнями sIgE среди всех исследованных сортов ($p < 0,01$).

Раздел «Показатели концентрации общего и специфического IgE, IL-4, IL-5 и их корреляции» изложен на 12 страницах. В данном разделе автором показано, что уровни общего IgE, интерлейкинов - 4,5 в сыворотке крови значительно выше в группе обследованных больных, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,01$). Также благодаря выявленным многообразным корреляционным зависимостям ($p < 0,05-0,01$) между показателями IL-4, IL-5 общего и специфических IgE к сортам яблока подтверждены связи продукции не только общего IgE, но и специфических IgE к сортам яблока с выработкой интерлейкинов-4,5 и, соответственно, обоснована значимость данных цитокинов в обеспечении выработки общего и специфических иммуноглобулинов E к сортам яблока различного окраса.

В разделе «Уровни и показатели корреляции общего и специфических IgE, IL-4, IL-5 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита», изложенном на 15 страницах, диссертантом установлено, что уровни общего IgE, IL-5 у обследованных с тяжелым атопическим дерматитом существенно выше ($p = 0,04$ и $p = 0,014$ соответственно) аналогичных показателей в группе лиц, имеющих более легкое течение заболевания. Показано наличие достоверных положительных корреляций между индексами SCORAD и интерлейкином-4 ($p < 0,01$), интерлейкином-5 ($p = 0,02$), общим ($p < 0,01$) и sIgE к различным сортам яблока ($p < 0,05-0,01$). При этом для сортов яблока, имеющих смешанную красную окраску, выявлялись более сильные и

стабильные ($p \leq 0,01$) связи сенсibilизации с интенсивностью проявлений АД.

Заключительный раздел собственных исследований «Оценка эффективности индивидуально подобранной диетотерапии у больных atopическим дерматитом» (10 страниц) посвящен оценке клинической эффективности назначенной пациентам с ПА и АД гипоаллергенной диеты, основанной на результатах предшествующих аллергических реакций и специфической сенсibilизации, и учитывающей показатели sIgE к различным сортам яблока и другим продуктам. Использование предложенного автором лечебно-диагностического подхода позволило достичь стойкой клинической ремиссии atopического дерматита ($p < 0,001$) и сократить потребность больных в медикаментозных методах лечения, как ТГКС ($p < 0,001$), так и антигистаминных препаратах ($p = 0,049$). Необходимо отметить, что у 23% больных стойкая клиническая ремиссия дерматита была достигнута только соблюдением индивидуальной гипоаллергенной диеты, без дополнительного медикаментозного лечения. Кроме того автором доказано, что наряду с клинической эффективностью и снижением потребности в медикаментозном лечении, включение индивидуальной диетотерапии в комплексное лечение АД приводит к достоверному снижению уровней интерлейкина-4 ($p = 0,001$). При этом интенсивность снижения (Δ) SCORAD коррелирует с динамикой снижения (Δ) концентрации IL-4 в сыворотке крови обследованных лиц через 3 месяца лечения ($p < 0,01$).

Анализ и обсуждение результатов исследования (раздел 8) показывает способность соискателя к сопоставлению своих данных с результатами других авторов, убедительно подтверждает научную новизну, практическую и теоретическую значимость работы, сформулированные выводы.

Достаточное количество клинических наблюдений, большой объем клинико-лабораторных исследований, методика и методология исследования, глубокий анализ результатов после их статистической обработки

подтверждают обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций диссертанта.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автором отобрана репрезентативная выборка пациентов с ПА, в том числе страдающих АД, достаточная для решения поставленной цели и задач. В работе использованы современные клинические, аллергологические и иммунологические методы исследования. Отдельного внимания заслуживает использование высокочувствительных диагностических тест-систем, на основе метода твердофазного иммуноферментного анализа. Все исследования проведены на сертифицированном лабораторном оборудовании по стандартизованным методикам лабораторного и клинического обследования больных. Используются методы статистического анализа непараметрических данных, соответствующие выборкам. Выводы обоснованы и логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам и цели проведенного исследования.

Несомненна научная новизна проведенного исследования. Автором впервые проведен анализ частоты и клинических особенностей аллергических реакций на яблоко в Донбассе у лиц, страдающих ПА. Впервые описаны особенности частоты и интенсивности специфической сенсибилизации к антигенам яблока в Донбассе у лиц, страдающих ПА.

Ткаченко К.Е. впервые в мире проведен сравнительный анализ особенностей сенсибилизации к отдельным сортам яблока: Антоновка, Айдаред, Лиголь, Джонатан, Смирненко, Голден, Чемпион, Снежный кальвиль. Впервые определены возрастные особенности специфической сенсибилизации к антигенам яблока, в том числе к отдельным его сортам.

Автором впервые установлены коррелятивные связи уровней общего IgE, IL-4, IL-5 и специфических IgE антител к антигенам различных сортов яблока, в том числе в зависимости от окраса плода. Впервые показаны многообразные коррелятивные связи уровней цитокинов (IL-4, IL-5), показателей общего и специфических иммуноглобулинов E к антигенам

яблока с тяжестью клинических проявлений атопического дерматита (индекс SCORAD). Показана эффективность индивидуальной гипоаллергенной диеты, основанной на имевшихся ранее аллергических реакциях, показателях специфической IgE сенсibilизации к отдельным сортам яблока и другим аллергенам, у лиц с ПА и АД.

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе К.Е. Ткаченко нет, было бы целесообразно привести регистрационные данные и паспортные характеристики тест-систем собственного производства. Вместе с тем имеются замечания к оформлению работы. Некоторые таблицы содержат большое количество условных сокращений, что затрудняет восприятие и понимание материала. В обзоре литературы много внимания уделено описанию молекулярных компонентов яблока, которые не использовались широко в проведенном исследовании. Кроме того, в списке использованной литературы автором использованы преимущественно зарубежные источники и только 19 ссылок на отечественных авторов. Также в работе имеются единичные опечатки и не вполне удачные формулировки. Указанные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на научную новизну и практическую значимость проведенного исследования.

Вопросы

1. Чем автор может объяснить полученные результаты относительно более высоких у ровней и частот сенсibilизации к сортам яблока со смешанной красной окраской?
2. Чем автор может объяснить достоверно более высокие уровни и частоты сенсibilизации к сорту Голден по сравнению с сортами Антоновка, Смирненко и Снежный кальвиль?
3. Может ли автор предложить алгоритм специфического обследования пациентов с непереносимостью яблок?

4. Есть ли необходимость определения сывороточного уровня ILL-4 и -5 у больных с сенсibilизацией к антигенам яблока в условиях реальной клинической практики?
5. Учитывалась ли в процессе исследования возможность наличия гиперчувствительности замедленного типа к антигенам яблока?

Заключение

Диссертация К.Е. Ткаченко «Аллергические реакции и сенсibilизация к сортам яблока с оценкой отдельных цитокинов у лиц с пищевой аллергией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология» является научно-квалификационной работой, основные положения которой можно квалифицировать как решение важной задачи, имеющей значение для развития отрасли клинической иммунологии и аллергологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям, установленным п.2.2 для соискателей ученой степени кандидата наук Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015г. № 2-13, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Э.Б. Белан

