

ОТЗЫВ

официального оппонента Захаровой Ирины Николаевны на диссертационную работу Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология.

Актуальность диссертационного исследования, выполненного Лепешковой Татьяной Сергеевной, несомненна, поскольку эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных с острыми реакциями на пищу - от острых локальных до системных, с поражением целого ряда органов и систем. Среди локальных форм IgE-опосредованной пищевой аллергии чаще встречается оральная аллергическая реакция (обычно на сырые фрукты или овощи). Пищевая анафилаксия является системным проявлением пищевой аллергии, характеризуется быстрым началом, острым поражением дыхательных путей в сочетании с нарушениями со стороны системы кровообращения, с возможным летальным исходом. Диагноз пищевой анафилаксии ставится на основании данных анамнеза (употребление определенного подозреваемого пищевого продукта), анализа клинических симптомов и обстоятельств, при которых возникла реакция. Артериальная гипотензия и анафилактический шок при пищевой анафилаксии встречается не всегда, При крайне тяжелой степени анафилаксии типично развитие анафилактического шока, риск развития которого выше при сенсibilизация пациента с пищевой аллергией к истинным пищевым аллергенам (животные белки - казеин, овомукоид, тропомиозин, парвальбумин, белки хранения и переносчики липидов - орехи и фрукты). Анафилаксия на продукты питания чаще регистрируется у детей и молодых людей. Поскольку при пищевой анафилаксии проведение проспективных работ невозможно, ретроспективные исследования следует рассматривать, как единственную реальную возможность изучить эту

проблему. В этой связи при пищевой анафилаксии, связанной с IgE-опосредованными реакциями, необходимы подобные исследования. Среди терапевтических подходов по ведению пациентов с острыми реакциями на пищевые продукты остаются элиминационная диета с полным исключением причинно-значимого аллергена вплоть до формирования пациентом толерантности, а также купирование острых проявлений при случайном контакте с аллергеном.

С учетом последних публикаций по пищевой аллергии, необходимо активное участие врача в формировании толерантности к пище, поскольку длительная элиминация причинно-значимого пищевого аллергена может приводить к определенным рискам для здоровья ребёнка. Все диетологические и терапевтические подходы должны быть чётко выверены и базироваться на принципах доказательной медицины и современных научных данных. Целесообразна разработка профилактических мероприятий, направленных на снижение числа острых и угрожающих для жизни случаев пищевой анафилаксии в педиатрической популяции. С учетом вышесказанного диссертация Лепешковой Татьяны Сергеевны по изучению клинко-патогенетические основ формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможностей их прогнозирования и коррекции является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Лепешковой Т.С. выполнена в ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава РФ и представляет собой решение актуальной научной проблемы по разработке научно-обоснованных технологий прогнозирования и течения пищевой аллергии, подбору этиотропной стратегии для формирования вторичной толерантности к пище с целью уменьшения числа повторных острых и жизнеугрожающих реакций у детей на продукты. Автором проведено исследование на достаточном для статистического анализа

материале. В исследование включены 2400 детей (этап анкетирования), 1115 человек (клинический отбор), 709 пациентов (проведение аллергологического исследования *in vivo*), 423 человека (проведение исследования *in vitro* (ImmunoCap) для подтверждения сенсибилизации к молекулам, ответственным за возникновение острых аллергических реакций на пищу). 260 детей постоянно наблюдались в течение 3 лет, имели плановые врачебные осмотры и проходили обследования (общеклинические и аллергологические) в динамике не менее 4 раз в год. Используемые в работе автором методы исследования адекватны цели и задачам исследования. Обоснованность и достоверность полученных автором результатов обеспечивается использованием сертифицированного оборудования и информативных методов исследования, корректностью статистической обработки данных и апробацией выводов, полученных в ходе исследования. В работе наряду с общеклиническими исследованиями проведены иммунологические и аллергологические исследования. Следует отметить, что положения, выносимые на защиту, основаны на анализе полученных результатов, соответствуют целям и задачам исследования, отражают наиболее значимые блоки работы. Выводы и практические рекомендации, представленные автором информативны, и полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам диссертационного исследования.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации несомненна. Автором установлена частота (0,96%) тяжёлых системных реакций в детской популяции крупного мегаполиса, что позволило прогнозировать возможность развития системных проявлений на продукты ~ у 3043 детей. Диссертантом проведен расчет рисков формирования локальных проявлений пищевой аллергии у детей раннего возраста (аллергия к белкам коровьего молока, свежим фруктам, яблоку,

орехам. Полученные данные очень важны для педиатров, поскольку диета часто назначается эмпирически, особенно при не-IgE-зависимой аллергии. Среди анамнестических факторов риска тяжелых аллергических реакций у детей с пищевой аллергией имеют кесарево сечение, анемия матери во время беременности, наличие аллергических заболеваний у сибсов, атопического дерматита, аллергии к белкам коровьего молока, необходимость кормления аминокислотными смесями. Автором доказана клинически значимая сенсibilизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов на мультиплексной панели (ISAC-112) у всех детей с ОАС при наличии у них клинических симптомов поллиноза и сенсibilизации к IgE - Bet v1. Полученные данные необходимы педиатрам для расширения элиминационной диеты. Диссертантом обнаружена ко-сенсibilизация у каждого четвертого (25,37%) пациента с острыми аллергическими реакциями к белкам хранения и/или липид-транспортным белкам орехов и фруктов при обследовании детей компонентной диагностикой (ISAC-112). Автор установил, что системные реакции на пищу у детей с пищевой анафилаксией вызваны белком коровьего молока в 51,7% случаев, белком куриного яйца - в 16,7%; рыбы - в 15,0%; киви - в 11,7%; арахисом - в 11,7% и различными видами орехов (суммарно) в 33% случаев.

Лепешковой Татьяной Сергеевной впервые у детей с аллергией к белкам коровьего молока проведена компонентная диагностика на панели «Молочный чип» (ImmunoCAP) на 52 молочных компонента. Установленная сенсibilизация позволила прогнозировать течение заболевания и возможность формирования вторичной толерантности к коровьему молоку у каждого обследованного ребенка. Автором доказано, что сублингвальный аллерген пыльцы березы, стандартизированный по молекуле Bet v1, при проведении АСИТ у детей с острыми аллергическими состояниями приводит к уменьшению клинических проявлений локальной пищевой аллергии на фрукты и овощи, содержащие PR-10 протеины. Ценными являются полученные доказательства возможности формирования полной ($p=0,039$)

или частичной ($p=0,000$) толерантности к БКМ, куриному яйцу ($p=0,000$) и глютену ($p=0,040$) по завершении 3-х-летнего периода динамического наблюдения с длительной элиминацией причинно-значимого аллергена на 12-18 месяцев. Диссертантом доказана эффективность трёхлетнего динамического наблюдения для формирования вторичной толерантности у пациентов с ПАН в снижении числа анафилактических реакций на пищу ($p=0,000$), уменьшении числа вызовов скорой и неотложной помощи ($p=0,000$) и госпитализаций ($p=0,000$), потребности в лекарственных препаратах: в эпинефрине на 11,84% ($p=0,040$), в β 2-агонистах на 23,39% ($p=0,005$), в системных ГКС на 59,22% ($p=0,000$), в ингаляционных ГКС на 25,00% ($p=0,003$), в интраназальных ГКС на 14,47% ($p=0,035$).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Диссертантом Лепешковой Т.С. выявлены пищевые продукты, способные инициировать локальные и системные реакции на пищу у детей, проживающих в г. Екатеринбурге. Важно, что определены предикторы, значимо влияющие на формирование локальных и системных проявлений пищевой анафилаксии в детском возрасте. Найден математический способ прогноза формирования локальных перекрестных проявлений пищевой аллергии с эффективностью до 90% вероятности. На основе математической модели прогноза разработана компьютерная программа для расчета вероятности формирования тяжёлой пищевой аллергии у пациентов с эффективностью до 90,0% file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression_v1.html. Автором установлены молекулы продуктов, способные формировать и инициировать острые локальные и системные реакции на растительную и животную пищу, что делает возможным на доклиническом этапе прогнозировать острые эпизоды пищевой аллергии и возможные исходы болезни. На основании данных компонентной диагностики для каждого пациента сделан прогноз по течению пищевой аллергии, рисках и

возможности формирования толерантности к пищевому аллергену, проведен комплекс терапевтических мероприятий, способствовавший десенсибилизации и формированию толерантности к причинному аллергену. Хотелось бы отметить «Алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу в анамнезе», позволяющий проводить профилактические мероприятия, рассчитывать вероятность системных реакций и тем самым снижать число повторных острых эпизодов на пищу и тяжесть аллергических состояний у детей. Ценность проведенного исследования подтверждает факт включения формул прогноза формирования локальной и системной пищевой аллергии в педиатрическую практику ГАУЗ СО ДГБ№11 и ООО «Первая Детская поликлиника» г.Екатеринбурга. Разработанные положения по пищевой аллергии и анафилаксии и видеофильм по пищевой анафилаксии на белки коровьего молока включены в тематику занятий и учебно-образовательный процесс кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Интернет-канал для родителей пациентов с тяжёлыми системными реакциями на белки коровьего молока применяется родителями, имеющих детей с данной патологией. Разработанный подход, основанный на молекулярной диагностике, по элиминации причинно- значимого аллергена с его последующим введением может быть использован, как терапевтическая модель, для врачей по ведению пациентов с пищевой аллергией и пищевой анафилаксией в других регионах нашей страны.

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть использованы в работе врачей – педиатров, аллергологов-иммунологов при ведении и лечении пациентов с пищевой аллергией и пищевой анафилаксией. Результаты работы могут быть использованы при обучении студентов старших курсов, ординаторов, при проведении последипломного образования врачей-педиатров и аллергологов-иммунологов.

Диссертационная работа изложена на 338 страницах печатного текста, содержит 74 рисунка и 132 таблицы, четыре клинических примера,

фотографии. Диссертация включает следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследований, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, список литературы и 3 приложения. Библиографический указатель содержит 377 источников, из которых 64 отечественных и 313 зарубежных. Содержание диссертации демонстрирует завершённость исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют положениям, выносимым на защиту, свидетельствуют о достижении цели и решении поставленных задач исследования. Список литературы содержит достаточное количество источников, оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Автореферат полностью соответствует основным идеям и выводам диссертации, написан грамотно и лаконично. Диссертационная работа хорошо оформлена. Таблицы и рисунки облегчают восприятие материала.

По мере изучения диссертации у меня возник ряд вопросов:

1. Считаете ли вы целесообразным более углубленное обследование пациентов с анафилаксией с проведением эзофагогастродуоденоскопией и колоноскопией с подсчетом числа эозинофилов в каждом биоптате с учетом того, что клинические симптомы неблагополучия со стороны желудочно-кишечного тракта были?
2. Какие маркеры, свидетельствующие о воспалении и повышенной проницаемости в кишке внедрены в Вашем центре?

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, в

Сведения об официальном оппоненте

по диссертации Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции» по специальностям
3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология

1	Фамилия, имя, отчество	Захарова Ирина Николаевна
2	Ученая степень	доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	медицина
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.1.21. Педиатрия
5	Ученое звание	профессор, Заслуженный врач РФ
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1. Сайт: https://www.rmapo.ru/ Тел.:8 (495)680-05-99 e-mail: rmapo@rmapo.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Захарова, И. Н. Задержка роста у детей с аллергией / И. Н. Захарова, И. В. Бережная, М. А. Симакова. – DOI 10.26442/26586630.2023.1.202182 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2023. – № 1. – С. 34-41. 2. Захарова, И. Н. Анафилаксия среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями: пятилетний ретроспективный анализ / Н. В. Есакова, И. Н. Захарова, И. М. Османов [и др.]. – DOI 10.20953/1727-5784-2022-4-21-30 // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 21-30.

3. **Захарова, И. Н.** Инновации диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока: обогащение высокогидролизированных смесей олигосахаридами грудного молока / И. Н. Захарова, И. М. Османов, И. В. Бережная [и др.]. – DOI 10.26442/26586630.2022.2.201745 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 2. – С. 122-127.
4. **Захарова, И. Н.** Роль и место безглютеновой диеты в питании детей / Ю. А. Дмитриева, И. Н. Захарова, Е. Р. Радченко [и др.] // Практика педиатра. – 2021. – № 1. – С. 17-25.
5. **Захарова, И. Н.** Особенности нутритивного статуса у детей с аллергией к белкам коровьего молока / И. Н. Захарова, М. А. Симакова // Практика педиатра. – 2021. – № 2. – С. 16-22.
6. **Захарова, И. Н.** Нутритивная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста / И. Н. Захарова, Т. Е. Лаврова, И. С. Стоволосов. – DOI 10.26442/2413-8460_2018.2.10-23 // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – № 2. – С. 17-23.
7. **Захарова, И. Н.** Пищевая аллергия у детей: с чем связан ее рост? / И. Н. Захарова, И. В. Бережная. – DOI 10.21518/2079-701X-2018-17-156-1 // Медицинский совет. – 2018. – № 17. – С. 156-162

Даю согласие на обработку и публикацию личных данных в сети «Интернет», не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии
имени академика Г. Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России
д.м.н., профессор



Захарова Ирина Николаевна

Подпись профессора Захаровой И.Н. ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор




Чеботарева Татьяна Александровна

« 21 » 09. 2023г.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

Мира ул., д. 310, г. Ставрополь, 355017
Тел. (8652) 35-23-31, факс (8652) 35-49-92
E-mail: postmaster@stgmu.ru
<http://www.stgmu.ru>

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО
«Ставропольский
государственный университет»

Минздрава России
к.м.н., доцент В.Н. Мажаров

«15» сентября 2023 г.



на _____ № _____
от _____

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ухановой Ольги Петровны на диссертацию Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 3.2.7 – Иммунология

Актуальность диссертационного исследования

Ежегодный рост детей с аллергопатологией, ранний дебют пищевой аллергии и её тяжелые формы определяют актуальность внедрения комплексного подхода к диагностическим, лечебным и профилактическим мероприятиям, начиная с младенческого периода. Пищевая аллергия IgE-опосредованная ПА способна инициировать различные острые клинические симптомы и состояния [Worm M., 2021]. Локальной формой IgE-опосредованной ПА является оральный аллергический синдром (ОАС), который обычно проявляется на сырые фрукты или овощи [Valenta R., 2018]. Истинная сенсибилизация при ОАС возникает к пыльце деревьев или растений, а пищевой аллерген, имея сходство в аминокислотной последовательности с исходным аэроаллергеном, может провоцировать аллергическую реакцию аналогичную той, которая вызывается пыльцевым аллергеном [WAO-ARIA- GA2LEN, 2020].

Системным проявлением ПА является пищевая анафилаксия (ПАН) – тяжелая, опасная для жизни генерализованная или системная реакция гиперчувствительности [Johansson S.G., 2004], которая характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей и/или кровообращения с потенциально возможным фатальным исходом [Simons F.E.R., 2011; ФКР «АШ», 2020]. Диагноз анафилаксии устанавливается на основании клинических симптомов и обстоятельств, при которых возникла реакция (употребление пищевого продукта) [Sampson H., 2005; ФКР «АШ», 2020]. Наличие гипотензии и шока при ПАН не является обязательным, а отражает крайне тяжелую степень анафилаксии – анафилактогенный шок [Muraro A., 2014; ФКР «АШ», 2020]. Сенсибилизация пациента с ПА к истинным пищевым аллергенам, относящимся к животным протеинам (казеинам, овомукоиду, тропомиозинам, парвальбуминам), или белкам хранения и белкам переносчикам липидов (LTP - Lipid Transfer Protein) орехов и фруктов, дает основание опасаться тяжелых реакций на пищу у данного пациента [Scala E., 2015; Valenta R., 2018; WAO-ARIA-GA2LEN, 2020].

Анафилаксия на продукты питания чаще регистрируется у детей и лиц молодого возраста [Umasunthar T., 2015, ФКР «АШ»; Worm, M. 2021]. Точная распространенность её неизвестна [Muraro A., 2014; Пампура А.Н., 2020], но она является причиной тяжелых реакций на пищу у детей приблизительно в 5% случаев в западных странах [Sicherer S.H., 2010; Silva R., 2011]. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных с острыми реакциями на пищу [Simons F.E.R., 2015; Koplin J.J., 2016; Muraro A, 2021] и утяжелении клинических проявлений [Sooyoung L., 2019; Wang H.T., 2020]. Встречаемость почти фатальных и тяжелых анафилактогенных реакций к пищевым продуктам составляет 0,02 и 0,19 на 100 000 детей в возрасте до 1 года и 15 лет, а смерти - 0,06 случаев на 100 000 детского населения в возрасте 0 - 15 лет в год [MacDougall C., 2002].

При ПАН проведение проспективных работ невозможно [Umasunthar T., 2015], и в этой связи ретроспективные исследования следует рассматривать, как

единственную реальную возможность заподозрить, выявить и изучить причинно-значимые пищевые аллергены, как триггеры анафилаксии [Silva R., 2011; Giovannini M., 2019].

Эффективная прецизионная медицина в контексте ПА, связанной с IgE-опосредованными реакциями, в настоящее время не представляется возможной без компонентной диагностики ПА [Tallar M.T., 2015; Borres M.P., 2016; Bertuzzi Z., 2017; Valenta R., 2018; WAO-ARIA-GA2LEN, 2020]. Изучение молекулярных основ аллергенов, повинных в острых проявлениях ПА, показало, что для разных территорий, расположенных в различных климатических зонах, аллергены пищи будут различаться даже в пределах одной страны [Wood R.A., 2014; Scala E., 2017; Muraro A., 2021]. Изучение пищевых аллергенов, значимых для конкретной местности с прицельным анализом рациона людей, способов приготовления еды и национальных блюд, обусловлено необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение числа острых и жизнеугрожающих эпизодов ПА в отдельно взятом городе, субъекте федерации, стране [Taylor-Black S., 2012; Sooyung L., 2019].

Терапевтическими подходами по ведению пациентов с острыми реакциями на пищевые продукты до настоящего времени остаются: длительная элиминация причинно-значимого аллергена до формирования пациентом толерантности [Пампура А.Н., 2011; Макарова С.Г., 2015] и купирование острых проявлений при непреднамеренном контакте с аллергеном [Simons F., 2002; Cianferoni A., 2015; ФКР «АШ», 2020; Muraro A., 2021]. Боязнь повторных эпизодов ПА становится тяжёлым психо-эмоциональным бременем для ребенка и его семьи, оказывает негативное влияние на качество детской жизни, формирует ряд серьезных социально-экономических проблем как у пациента, так и у его родных [Cummings A.J., 2010; Kansen H.M., 2018; Sooyung L., 2019].

Последние работы по персистирующей ПА свидетельствуют о необходимости активного участия врача в формировании вторичной

толерантности к пище [Tan M.L.K., 2013; Макарова С.Г., 2015]. Длительная элиминация причинно-значимого пищевого аллергена может нести не меньшие риски для здоровья ребёнка [Flinterman A.E., 2006; Макарова С.Г., 2015] и оправдывает себя только у тех пациентов, у кого в анамнезе были проявления ПАН, но даже у этой группы больных разрабатываются новые стратегии преодоления персистирующей ПА [Caminiti L., 2015; Wood R.A., 2016; Tang M. L. K., 2017]. Формирование частичной или полной переносимости пищевого аллергена улучшает качество жизни ребенка и всей его семьи [Kansen H.M., 2018], способствует интеграции пациента в общество, снимает многие психологические барьеры, связанные со страхом повторных внезапных реакций [Daniels L., 2021]. Однако все терапевтические подходы должны быть четко выверены и базироваться на последних научных данных и доказательной медицине [Sooyung L., 2019].

Острые проявления ПА становятся серьёзным испытанием для пациента и его семьи, медицинских организаций и системы здравоохранения страны в целом [Muraro A, 2021; Worm, M. 2021]. Важность изучения пищевых продуктов, как аллергенов, с прицельным анализом пищевого рациона детей, проживающих в конкретной местности, вызвана необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение числа острых и жизнеугрожающих эпизодов ПА в педиатрической популяции конкретно взятого города, региона и государства.

В связи с вышеизложенным диссертация Лепешковой Татьяны Сергеевны по изучению клинко-патогенетические основ формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможностей их прогнозирования и коррекции несомненно является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа автора выполнена в ФГБОУ ВО «УГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации и представляет собой решение актуальной научной проблемы по разработке научно-обоснованных

технологий прогнозирования и течения пищевой аллергии, подбору этиотропной стратегии для формирования вторичной толерантности к пище с целью уменьшения числа повторных острых и жизнеугрожающих реакций у детей на продукты.

Исследование проведено на достаточном для статистического анализа материале и общее число единиц информации составило 187 тысяч 727. В исследование включены 2400 детей на этапе анкетирования, 1115 человек – на этапе клинического отбора, 709 пациентов - при проведении аллергологического исследования *in vivo*, 423 человека – при проведении исследования *in vitro* (ImmunoCap) для подтверждения сенсибилизации к молекулам, ответственным за возникновение острых аллергических реакций на пищу, 260 пациентов составили группу детей, вошедших в основное исследование. 260 человек находились на постоянном динамическом наблюдении автора в течении последующих 3 лет, имели плановые врачебные осмотры и проходили обследования (общеклинические и аллергологические) в динамике не менее 4 раз в год. Используемые в работе автором методы исследования адекватны цели и задачам исследования. Обоснованность и достоверность полученных автором результатов обеспечивается использованием сертифицированного оборудования и информативных методов исследования, корректностью статистической обработки данных и апробацией выводов, полученных в ходе исследования. В работе наряду с общеклиническими исследованиями проведены иммунологические и аллергологические исследования.

Положения, выносимые на защиту, основаны на анализе полученных результатов, соответствуют целям и задачам исследования, отражают наиболее значимые блоки работы. Выводы и практические рекомендации, представленные автором информативны, и полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам диссертационного исследования.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование, проведенное Т.С. Лепешковой, выполнено на высоком методическом уровне, полученные результаты, выводы и рекомендации оригинальны.

К основным положениям научной новизны представленной диссертационной работы следует отнести: установленную распространённость (0,96%) тяжёлых системных реакций в детской популяции крупного мегаполиса, что позволило прогнозировать возможность развития системных проявлений на продукты – у 3043 детей.

Рассчитаны риски формирования локальных проявлений ПА: АБКМ (ОШ 2,2 [1,11; 4,30]); аллергия к свежим фруктам (ОШ 3,3 [1,57; 6,78]), аллергия к яблоку (ОШ 3,3 [1,38; 7,95]), и орехам (ОШ 3,9 [1,14; 13,68]) в раннем детском возрасте; клиническая необходимость вскармливания ВГС (ОШ 4,9 [1,13; 21,94]).

Определены риски формирования тяжёлых системных реакций у детей с ПА: кесарево сечение (ОШ 1,8; [1,02; 3,01]), развитие аллергических реакций на пищу по немедленному типу (ОШ 3,3 [1,47; 7,39]), анемия матери во время беременности (ОШ 3,5 [1,83; 6,57]), аллергические заболевания у sibсов (ОШ 4,8 [2,04; 11,18]), наличие АтД (ОШ 3,7 [1,77; 7,68]), АБКМ (ОШ 7,8 [4,31; 14,24]), клиническая необходимость введения аминокислотных смесей (ОШ 100,8 [13,37; 760,67]).

Доказана клинически значимая сенсибилизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов на мультиплексной панели (ISAC-112) у всех детей с ОАС при наличии у них клинических симптомов поллиноза и сенсибилизации к IgE - Bet v1.

Найдена ко-сенсибилизация у каждого четвёртого (25,37%) пациента с ОАС к белкам хранения и/или липид-транспортным белкам орехов и фруктов при обследовании детей компонентной диагностикой (ISAC-112).

Установлено, что системные реакции на пищу у детей с ПАН инициируются молочными протеинами в 51,7% случаев, куриным яйцом - в 16,7%; рыбой - в 15,0%; киви - в 11,7%; арахисом - в 11,7% и различными видами орехов (суммарно) в 33% случаев.

Впервые у детей с АБКМ была проведена компонентная диагностика на панели «Молочный чип» (Milk Allergen Micro-Array (МАМА), ISAC, ImmunoCAP) на 52 молочных компонента. Установленная сенсibilизация позволила прогнозировать течение заболевания и возможность формирования вторичной толерантности к коровьему молоку у каждого обследованного ребенка.

Доказано, что сублингвальный аллерген пыльцы березы, стандартизированный по молекуле Bet v1, при проведении АСИТ у детей с ОАС приводит к уменьшению клинических проявлений локальной ПА на фрукты и овощи, содержащие PR-10 белки.

Доказана возможность формирования полной ($p=0,039$) или частичной ($p=0,000$) толерантности к БКМ, куриному яйцу ($p=0,000$) и глютену ($p=0,040$) по завершении трёхлетнего периода динамического наблюдения с длительной элиминацией причинно-значимого аллергена на 12-18 месяцев.

Доказана эффективность трёхлетнего динамического наблюдения для формирования вторичной толерантности у пациентов с ПАН в снижении числа анафилактических реакций на пищу ($p=0,000$), уменьшении числа вызовов СМП ($p=0,000$) и госпитализаций ($p=0,000$), потребности в лекарственных препаратах: в элинефрине на 11,84% ($p=0,040$), в β_2 -агонистах на 23,39% ($p=0,005$), в системных ГКС на 59,22% ($p=0,000$), в ингаляционных ГКС на 25,00% ($p=0,003$), в интраназальных ГКС на 14,47% ($p=0,035$).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационного исследования состоит в выявлении главных аллергенов, способных инициировать локальные и системные реакции на пищу у детей, проживающих в г. Екатеринбурге.

Определены предикторы, значимо влияющие на формирование локальных и системных проявлений ПА в детском возрасте.

Найден математический способ прогноза формирования локальных перекрестных проявлений пищевой аллергии (1) с эффективностью до 90% вероятности при решающем правиле $Y < 0,6$:

$$Y = 0,691 - 0,501 \times A1 - 0,198 \times A2 - 0,122 \times A3 \quad (1)$$

где A1 - нарушение стула/ высыпания на коже на яблоко (0 или 1);

A2 - нарушение стула/ высыпания на коже на орехи (0 или 1);

A3 - нарушение стула/ высыпания на коже на грушу (0 или 1).

Получен математический способ прогноза формирования системных проявлений пищевой аллергии (2) с эффективностью до 90% вероятности при решающим правиле $Y \geq 0,35$:

$$Y = 0,0518 + 0,2983 \times A1 + 0,2390 \times A2 + 0,4793 \times A3 - 0,0037 \times A4 + 0,0002 \times A5 \quad (2)$$

где

A1 - продукт первых проявлений – белки коровьего
молока (0 или 1);

A2 - быстрое начало реакции (0 или 1);

A3 - употребление аминокислотной смеси (0 или 1);

A4 - возраст свистящего дыхания (в месяцах);

A5 - эозинофилы (кл/мкл)

На основе математической модели прогноза разработана компьютерная программа для расчета вероятности формирования тяжелой пищевой аллергии у пациентов с эффективностью до 90,0%
file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression_v1.html.

Установлены молекулы продуктов, способные формировать и инициировать острые локальные и системные реакции на растительную и животную пищу, что делает возможным на доклиническом этапе прогнозировать острые эпизоды пищевой аллергии и возможные исходы болезни.

Для каждого пациента на основании данных компонентной диагностики сделан прогноз по течению пищевой аллергии, рисках и возможности формирования толерантности к пищевому аллергену, проведен комплекс терапевтических мероприятий, способствовавший десенсибилизации и формированию толерантности к причинному аллергену.

Особую значимость представляет «Алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу в анамнезе», позволяющий проводить профилактические мероприятия, рассчитывать вероятность системных реакций и тем самым снижать число повторных острых эпизодов на пищу и тяжесть аллергических состояний у детей. Актуальность работы и ценность проведённого исследования подтверждает факт включения формул прогноза формирования локальной и системной пищевой аллергии в педиатрическую практику ГАУЗ СО ДГБ№11 и ООО «Первая Детская поликлиника» г.Екатеринбурга. Ряд положений по пищевой аллергии и пищевой анафилаксии и видеofilm по пищевой анафилаксии на белки коровьего молока включены в тематику занятий и учебно-образовательный процесс кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Интернет-канал для родителей пациентов с тяжёлыми системными реакциями на белки коровьего молока <https://t.me/bezmolokamozno> применяется родителями, имеющих детей с данной патологией.

Основанный на молекулярной диагностике подход к элиминации причинно-значимого аллергена с его последующим введением может быть использован, как терапевтическая модель, для врачей по ведению пациентов с пищевой аллергией и пищевой анафилаксией в других регионах нашей страны.

Результаты и выводы рецензируемой диссертационной работы могут быть использованы в работе врачей – педиатров, врачей аллергологов-иммунологов при выявлении, ведении и лечении пациентов с пищевой аллергией и пищевой анафилаксией. Разработанный алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу в анамнезе и индивидуальный подход к назначению элиминационной

диеты, этиотропной терапии для быстрого формирования десенсибилизации и толерантности к причинно-значимой пище может быть использован при обучении студентов старших курсов, ординаторов, а также на этапах последипломного образования врачей-педиатров и аллергологов-иммунологов.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертационная работа изложена на 338 страницах печатного текста, содержит 74 рисунка и 132 таблицы, четыре клинических примера, фотографии. Диссертация включает следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследований, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, список литературы и 3 приложения. Библиографический указатель содержит 377 источников, из которых 64 отечественных и 313 зарубежных. Структура диссертации, её содержание и последовательность изложения материала характеризуются внутренним единством и демонстрируют завершенность исследования.

Введение содержит все необходимые разделы, цель соответствует теме работы, задачи конкретизируют цель, и согласуются с объемом выполненных исследований.

Обзор литературы состоит из четырёх разделов, написан полно, понятным научным языком. Содержание литературного обзора обосновывает актуальность проведенных автором исследований, построен логично. В обзоре литературы изложены общие сведения о пищевой аллергии, рассмотрены механизмы и клиника, механизмы пищевой аллергии, молекулы, ответственные за возникновение пищевой аллергии и анафилаксии на пищу, представлены лечебные подходы, обсуждается эффективность схем аллерген-специфической иммунотерапии для формирования десенсибилизации и вторичной толерантности при пищевой аллергии.

Глава, посвящённая материалам и методам исследования, содержит описание объектов исследования, дизайна всех этапов работы, методов исследования и

диагностики, методов статистической обработки полученных данных. Отмечается высокий научный уровень аллергологических исследований с применением компонентной диагностики для выявления ведущих молекул пищевых аллергенов и их пептидов, примененный в работе.

- В представленной работе были сформированы 3 группы исследования: 1) группа пациентов с локальными проявлениями пищевой аллергии – 75 (55,97%) мальчиков и 59 (44,03%) девочек от 5 до 16 лет: Me [Q1; Q1], ($M \pm \sigma$), 7,0 [5,0; 9;0], $7,18 \pm 2,52$ лет, имеющие респираторную сезонную аллергию и оральный аллергический синдром на различные фрукты, овощи, орехи, инициированные истинной сенсибилизацией к березе (подтверждены sIgE к Bet v1) (n=134);
- 2) группа сравнения – 35 (70,0%) мальчиков и 15 (30,0%) девочек от 5 до 16 лет: 8,0 [6,0; 10;0], $7,84 \pm 2,26$ лет, имеющие респираторную аллергию на пыльцу берёзы с доказанной сенсибилизацией (sIgE) к Bet v1, и не имеющие ни оральный - аллергический синдром, ни системной пищевой аллергии (n=50);
- 3) группа пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии – 45 (59,21%) мальчиков и 31 (40,29%) девочка в возрасте от 6 месяцев до 16 лет (n=76): 5,0 [3,0; 6,0], $5,12 \pm 3,74$ лет, ранее перенёвшие анафилаксию на пищу с доказанной сенсибилизацией (sIgE) к причинно-значимому аллергену.

Глава 3 излагает результаты, полученные при анкетировании детей г.Екатеринбурга, было показано, что гиперчувствительность к продуктам питания может наблюдаться у каждого пятого ребенка в детской популяции города, а анафилактические реакции могут развиваться у 0,96% детей изучаемого мегаполиса (~3043 детей города). Автором установлены наиболее значимые продукты в развитии тяжёлых аллергических реакций у детей: коровье молоко, куриное яйцо, фрукты, орехи. По анкетным данным прослеживается, что дети, переносившие пищевую анафилаксию, имели установленные atopические заболевания, из которых преобладала бронхиальная астма, и имели повторяющиеся эпизоды пищевой анафилаксии.

Глава 4 посвящена изучению формирования локальных проявлений пищевой аллергии у детей. На основании сведений, полученных из «Истории развития ребенка» ф.112/у (выписок, заключений, исследований) и информации от родителей в каждой из групп изучались факторы наследственности (наличие у взрослых родственников и сибсов детей аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, аллергической крапивницы и ангиоотёков, пищевой и гастроинтестинальной аллергии), анализировались сведения о заболеваниях родителей на момент планирования ребенка, данные акушерско-гинекологического анамнезов, течения беременности и родов, состояние здоровья и антропометрические показатели при рождении и на первом году жизни, продолжительность грудного вскармливания, последовательность и сроки введения прикормов и их переносимость, наличие симптомов атопического дерматита и гастроинтестинальной пищевой аллергии, а также особенности физического развития пациента вплоть до настоящего исследования. В исследовании изучались жалобы детей, наличие соматической патологии и коморбидных заболеваний, возраст возникновения первых эпизодов пищевой аллергии, фиксировались все симптомы острых локальных реакций, их тяжесть, количество вызовов с к о р о й п о м о щ и и госпитализаций, учитывалась назначаемая терапия, её эффективность. В главе 4 представлена клиническая характеристика и приведён конкретный клинический случай ребёнка с оральным аллергическим синдромом, описаны результаты общеклинических, аллергологических и иммунологических исследований детей с локальными проявлениями пищевой аллергии в сравнении с группой сравнения. Выявлены неблагоприятные факторы (отношение шансов), способные формировать симптомы локальной пищевой аллергии на растительную пищу: аллергия к белкам коровьего молока, клиническая необходимость вскармливания ребенка высоко гидролизованной смесью, пищевая непереносимость свежих фруктов, яблока и орехов в раннем детском возрасте. Было показано, что дети с оральным аллергическим синдромом быстрее

формируют полисенситизацию и ко-сенситизацию. Молекулами, способными инициировать локальные проявления пищевой аллергии у пациентов с клинически значимой сенситизацией к Bet v1 являются PR-10 протеины: к фундуку (Cor a1.0401) у 87,5% пациентов, к яблоку (Mal d1) у 85,0%, к персику (Pru p1) у 70,0%, к арахису (Ara h8) у 67,5%, к киви (Act d8) у 35,0%, к сельдерее (Api g1) у 32,5%, к соевым бобам (Gly m4) у 30,0% пациентов. Установлено, что 25,37% пациентов с оральным аллергическим синдромом имеют ко-сенситизацию к белкам хранения орехов и арахиса (Jug r1, Jug r2, Cor a 9, Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6), к цистеинпротеазе (Act d1) и кивеллину киви (Act d5) или белкам переносчикам липидов (Pru p3, Cor a 8, Jug r3).

При проведении иммунологических исследований отмечено, что дети с оральным аллергическим синдромом имеют достоверно выше базовый уровень триптазы. В этой группе детей оказались более низкие показатели Т-цитотоксических лимфоцитов в относительных и абсолютных значениях по сравнению с группой сравнения. Установлена прямая статистически значимая корреляционная положительная связь между эозинофильным катионным белком сыворотки крови и IL-4 у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии. В конце главы приведена математическая модель прогноза формирования локальных проявлений пищевой аллергии у детей с эффективностью до 90%.

В главе 5 представлены анамнестические данные, клиническая характеристика и результаты общеклинических, аллергологических и иммунологических исследований детей с системными проявлениями пищевой аллергии в сравнении с группой с локальными симптомами. В этой группе детей также анализировались сведения, полученные из «Истории развития ребенка» ф.112/у (выписок из стационаров, заключений специалистов, функциональных и лабораторных исследований) и информации от родителей, изучались факторы наследственности, анализировались сведения о заболеваниях родителей, данные акушерско-гинекологического анамнезов, течение беременности и родов, состояние здоровья и антропометрические показатели пациентов при рождении и

на первом году жизни, продолжительность грудного вскармливания, последовательность и сроки введения прикормов и их переносимость, наличие симптомов аллергии на первом и последующих годах жизни, особенности физического развития пациента. Особое внимание уделяется жалобам детей в момент эпизода пищевой анафилаксии, наличию соматической патологии и коморбидных заболеваний. В главе приведены возраст возникновения первых эпизодов пищевой аллергии и пищевой анафилаксии, дана информация по возрасту присоединения симптомов бронхиальной обструкции и респираторной сезонной аллергии, выставлению диагноза бронхиальной астмы. Автором указывается, что для получения дополнительной информации по ребенку была разработана специальная анкета – опросник для родителей.

После анализа антенатального, интранатального и постнатального анамнезов в группах детей были установлены значимые факторы (отношение шансов), способные формировать симптомы тяжелой аллергии на пищу: аллергические заболевания у сибсов, анемия матери во время беременности, кесарево сечение, аллергия к белкам коровьего молока, немедленные реакции на пищу, атопический дерматит, клиническая необходимость вскармливания ребенка аминокислотной смесью. Было показано, что дети с тяжелой пищевой аллергией быстрее формируют множественную пищевую аллергию и полисенситизацию к ингаляционным аллергенам, имеют более трёх аллергических заболеваний, персистирующую аллергическую крапивницу, ангиоотёки и пищевую анафилаксию. Лепешковой Т.С. показано, что дети с системными проявлениями пищевой аллергии чаще имели в анамнезе гипогаммаглобулинемию раннего детского возраста, формировали частую респираторную патологию, в том числе гипертрофию небных миндалин, эпизоды свистящего дыхания, бронхиты с бронхообструктивным синдромом, пневмонии, гиперреактивность дыхательных путей, и раннее формирование бронхиальной астмы по сравнению с детьми с локальными проявлениями пищевой аллергии. Иммунологическое обследование детей с системными проявлениями пищевой аллергии выявило более низкие

показатели иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и более высокие значения субпопуляций лимфоцитов CD3+ CD4+ и CD3+ CD16+ CD56+, эозинофилов, эозинофильного катионного белка в сыворотке крови у детей с системными реакциями на пищу в анамнезе.

Пищевая аллергия на белки коровьего молока оказалась основной и преобладающей патологией в формировании системных проявлений пищевой аллергии у детей в дальнейшем. В моноплексных исследованиях (ImmunoCap) и на мультиплексной панели (ISAC-112) было показано, что у детей с пищевой анафилаксией сенсibilизация к молочным протеинам развивается чаще, чем к любым другим продуктам питания. Впервые в исследовании Лепешковой Т.С. у российских детей с аллергией на белки коровьего молока, как в группе детей, перенесших пищевую анафилаксию, так и у детей без системных реакций, была проведена компонентная диагностика на панели «Milk Allergen Micro-Array» на 52 молочных компонента (протеины и их пептиды). Установленная данным исследованием сенсibilизация позволила прогнозировать течение пищевой аллергии на коровье молоко и возможность формирования вторичной толерантности к данному пищевому аллергену у каждого обследованного ребенка. Компонентная диагностика на панели ISAC-112 установила, что анафилаксия возникла по вине молочных протеинов (Bos d4, Bos d5, Bos d8) в 51,67% случаев тяжёлых реакций, к куриному яйцу (Gal d2, Gal d1) - в 16,67%; к грецкому ореху (Jug r1, Jug r2, Jug r3) - в 16,67%; к рыбе (Gad c1) - в 15,00%; к киви (Act d1) - в 11,67%; к арахису (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) - в 11,67% и к различным видам орехов (Ber e1, Ana o2, Cor a 9, Cor a 8) – у 33% детей. Представленные в главе 5 данные легли в основу расчёта линейного уравнения регрессии, а затем и компьютерной программы для ЭВМ «Оценка вероятности развития тяжёлой пищевой аллергии» с вероятностью математического прогноза до 90%. Уравнение было выведено с учетом данных всех детей (n=260), принявших участие в исследовании.

В главе 6 изложены клинические подходы, направленные на формирование десенсибилизации и вторичной толерантности у детей с локальными (подглава 1 главы 6) и системными (подглава 2 главы 6) проявлениями пищевой аллергии у детей. В подглаве 1 главы 6, автором показано, что трёхлетний курс аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) сублингвальным аллергеном, стандартизированным по мажорному аллергену Bet v1, у детей, имеющих респираторные симптомы пыльцевой аллергии и локальные проявления на пищу, эффективен: уменьшение клинических симптомов респираторной аллергии в сезон на $80,10 \pm 11,94\%$, уменьшение продолжительности дней болезни с $30,87 \pm 12,15$ до $7,72 \pm 6,17$, потребности в антигистаминных средствах на $23,0\%$, в антилейкотриеновых препаратах на $43,0\%$, в интраназальных ГКС на $62,0\%$, в ингаляционных ГКС на $30,0\%$, в β_2 -агонистах на $31,0\%$ у детей с ОАС. Приведена динамика лабораторных показателей и потребности в фармакотерапии в сезон цветения до и после курса лечения.

В подглаве 2 главы 6 показана возможность формирования десенсибилизации и вторичной толерантности на пищевые аллергены у детей с системными реакциями на пищу по завершении трёхлетнего периода динамического наблюдения. Приведены динамика лабораторных показателей и потребности в фармакотерапии, количестве вызовов скорой медицинской помощи и числе госпитализаций в группе детей с системными реакциями на пищу до и после трёхлетнего динамического наблюдения.

Персональная модель трёхлетнего динамического наблюдения за пациентами с пищевой анафилаксией, разработанная с учетом анамнестических, лабораторных и молекулярных особенностей ребенка, способствует улучшению клинического состояния, десенсибилизации и формированию частичной толерантности к белкам коровьего молока у $39,47\%$, полной толерантности к молочным протеинам у $26,32\%$ пациентов, к куриному яйцу у $28,95\%$ и $3,95\%$, соответственно, полной переносимости глютена у $11,84\%$; установлено достоверное снижение числа острых реакций на пищу, частоты госпитализаций и

потребности в лекарственных препаратах - в β 2-агонистах на 23,39%, системных ГКС на 59,22%, эпинефрина на 11,84%, интраназальных ГКС на 14,47%, ингаляционных ГКС на 25,00%.

Показано, что у пациентов с множественной пищевой аллергией необходимо выявлять все возможные пищевые аллергены-триггеры системных реакций для выбора тактики терапии. Приведены 3 клинических случая детей с пищевой анафилаксией, способных формировать десенсибилизацию к причинно-значимому аллергену, но не сформировавших пищевую толерантность по прошествии 3-летнего периода.

Представляет научно-практический интерес установление данных, что активное участие врача в составлении рациона питания пациента с множественной пищевой аллергией и последующее трёхлетнее динамическое наблюдение пациента с пищевой анафилаксией имеют важное терапевтическое значение. Отмечено, что использование аминокислотной смеси, как источника макро- и микронутриентов для нормального роста и развития ребёнка с множественной пищевой аллергией терапевтически необходимо.

В заключении автор обобщает полученные результаты, дает теоретическое объяснение полученных данных и делает выводы.

Выводы и практические рекомендации корректно соотносятся с положениями, выносимыми на защиту, свидетельствуют о достижении цели и решении поставленных задач исследования. Список литературы содержит достаточное количество источников, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Автореферат полностью соответствует основным идеям и выводам диссертации, написан грамотно и лаконично.

Исследовательская работа имеет высокое качество оформления. Таблицы и рисунки облегчают восприятие материала.

По ходу ознакомления с диссертацией возник ряд вопросов:

1. В работе Вы отразили, что после трехлетнего периода АСИТ, Вы не наблюдали достоверных различий уровня сывороточных специфических IgE и конкурентных IgG к главным аллергенам березы Bet v 1 и пищевым аллергенам яблока? С чем это связано? Было ли продолжено наблюдение за этими показателями в рутинной практике в дальнейшем у детей?

2. Диссертационная работа показывает исходно высокий уровень эозинофильного катионного белка в биообразцах крови детей. Снижался ли уровень ЭКБ после элиминационных диет и АСИТ в течение периода диссертационного исследования?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 3.2.7 – Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится обоснованное решение актуальной научно-практической проблемы - установлены основные закономерности формирования и течения острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, разработана научно-обоснованная технология прогнозирования исходов болезни и этиотропного лечения пищевой аллергии для уменьшения числа жизнеугрожающих аллергических реакций у детей. Внедрение полученных результатов исследования имеет существенное значение для медицинской науки и практического здравоохранения.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени доктора наук, а её автор Лепенкова Татьяна Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 3.2.7 – Иммунология.

Официальный оппонент:

Уханова Ольга Петровна

доктор медицинских наук, профессор

кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО

«Ставропольский государственный

медицинский университет» Минздрава РФ

(3.2.7 – Иммунология)

О.П. Уханова

Подпись Ухановой О.П. ЗАВЕРЯЮ:

начальник отдела кадров управления по

организационному, правовому и кадровому обеспечению

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный

медицинский университет» Минздрава РФ



Н.П. Темненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

355017, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

тел. 8(865)235-23-31, электронный адрес: postmaster@stemu.ru

«19» сентября 2023 г.

Сведения об Ухановой Ольге Петровне, д.м.н., доценте, выступающей официальным оппонентом по диссертации Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции» по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 3.2.7 – Иммунология

1	Фамилия, имя, отчество	Уханова Ольга Петровна
2	Ученая степень	доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	медицина
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.2.7 - Иммунология
5	Ученое звание	доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры иммунологии с курсом ДПО
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	355017, г.Ставрополь, ул.Мира, 310 Тел.: (8652) 35-25-24 e-mail: postmaster@stgmu.ru , сайт: https://www.stgmu.ru/
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<p>1. Efficacy of a Novel Intranasal Formulation of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate, Delivered in a Single Spray, for the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. Results from Russia // N. I. Ilyina, A. S. Edin, N. G. Astafieva, A. S. Lopatin, I. V. Sidorenko, O. P. Ukhanova, F. M. Khanova. – DOI 10.1159/000494507 // International archives of allergy and immunology. – 2019. – Vol. 178, iss. 3. – Pp. 255–263.</p> <p>2. Результаты мониторинга пыльцы и плесени в атмосферном воздухе юга России в 2018 году / О. П. Уханова, М. А. Богданова, И. В. Желтова, М. К. Малахова // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16, № S1. – С. 154-156.</p> <p>3. Аэропалинологический мониторинг пыльцы сорных трав и плесневых грибов / О. П. Уханова, М. А. Богданова, И. В. Желтова, А. А. Юдин, Ф.А. Щербинин // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 48-51.</p> <p>4. Компонентная диагностика аллергии как инструмент, определяющий тактику ведения пациентов с аллергическими заболеваниями / Э. В. Чурюкина, М. В. Дударева, Н. В.</p>

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Боровик Татьяны Эдуардовны, главного научного сотрудника лаборатории питания здорового и больного ребенка Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 3.2.7 – Иммунология

Актуальность диссертационного исследования

По данным Всемирной Организации здравоохранения в XXI веке распространенность аллергических заболеваний достигла масштабов эпидемии и составляет от 30 до 40% населения земного шара. По долгосрочным прогнозам к 2050 г. 4 млрд (более 50%) людей в мире будут страдать аллергическими заболеваниями.

Особое место в структуре аллергических болезней занимает пищевая аллергия, имеющая многоликие проявления. Это, в первую очередь, атопический дерматит, одним из наиболее частых триггеров развития и ухудшения симптомов которого, особенно у детей раннего возраста, является пищевая аллергия.

По данным различных исследователей, гастроинтестинальные проявления аллергии встречаются у 20-30% детей и характеризуются гемоколитом, запорами, хроническим эозинофильным воспалением пищевода, желудка, реже тонкой и толстой кишки и др.

Аллергические реакции могут развиваться как при приеме продуктов внутрь (пищевая аллергия), так и при ингаляционном пути их введения (респираторная аллергия).

В западных странах частота пищевой аллергии у детей, подтвержденной с помощью провокационной проб, практически достигает 10%, причем ее наибольшая распространенность отмечается среди детей младшего возраста. В США, по данным исследований (2018 г), IgE-опосредованная пищевая аллергия может иметь место приблизительно у 1 из 12 детей.

В последние десятилетия к проблеме пищевой аллергии у детей приковано повышенное внимание врачей всего мира, что можно объяснить все большей ее распространенностью среди детей раннего и дошкольного возраста, а также подростков и молодых людей, в группе которых риск смерти из-за пищевой анафилаксии (главным образом, на арахис) является самым высоким. Отмечается более тяжелое течение пищевой аллергии, рост ее нетипичных проявлений, отсутствие ответа на традиционные схемы лечения, сложность достижения

ремиссии и, как следствие, увеличение частоты госпитализаций детей с острыми проявления пищевой аллергии – оральным аллергическим синдромом и пищевой анафилаксией. Все это значительно увеличивает прямые государственные, медицинские и личные затраты семей, имеющих детей с пищевой аллергией, тем самым снижает качество жизни.

Острые клинические симптомы и состояния инициируются IgE-опосредованными реакциями и характеризуются немедленным развитием. Их локальной формой является оральный аллергический синдром, который преимущественно развивается на сырые фрукты или овощи. Истинная сенсibilизация при данном синдроме возникает к пыльце деревьев или растений, а пищевой аллерген может спровоцировать аллергическую реакцию аналогичную той, которая вызывается пыльцевым аллергеном. Пищевая анафилаксия - системное проявление пищевой аллергии, представляет собой тяжелую, жизнеугрожающую генерализованную или системную реакцию гиперчувствительности.

Тяжесть течения заболеваний, связанных с пищевой аллергией, а также их прогноз всецело зависят от своевременной диагностики и адекватной лечебной тактики, в первую очередь диетотерапии. Основными подходами к ведению пациентов с острыми аллергическими реакциями на пищевые продукты на сегодняшний день остается длительная элиминация причинно-значимого аллергена до формирования пациентом вторичной толерантности.

Все вышесказанное подтверждает высокую актуальность диссертационного исследования Лепешковой Татьяны Сергеевны, направленного на изучение клинико-патогенетических основ формирования острых локальных и тяжелых системных реакций на пищевые аллергены у детей, научное обоснование технологий прогнозирования исходов болезни, разработку этиотропной коррекции, тем самым для формирования вторичной толерантности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Лепешковой Т.С. выполнена на высоком методическом уровне, автором обоснован и грамотно составлен дизайн исследования, адекватно сформулированы его цель и задачи.

Для решения поставленных задач в условиях детских дошкольных и школьных учреждений г. Екатеринбурга (отобранных методом случайной выборки), клиник и лабораторных подразделений ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России диссертантом проведено научное исследование в 2 этапа. На первом этапе работы для

установления распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции города г. Екатеринбурга в условиях ДОО (дошкольные учреждения, школы, гимназии) с помощью разработанного диссертантом опросника проанкетировано 2400 родителей детей обоих полов возрасте от 2 до 17 лет, на втором этапе проведено клинико-иммунологическое обследование 1115 детей с респираторной и пищевой аллергией.

Дизайн предполагал последовательное, логически вытекающее из предшествующего, решение поставленных задач по изучению распространенности, особенностей формирования и течения острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, установлению факторов риска их развития, разработке этиотропного лечения, в первую очередь, диетологического для снижения жизнеугрожающих аллергических реакций.

Общая и поэтапная выборочная совокупность наблюдаемых пациентов с респираторной и пищевой аллергией отвечает законам формирования исследуемой выборки, что характеризует ее репрезентативность и дает возможность экстраполировать полученные результаты на генеральную популяционную совокупность.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России (протокол от 15.12.2017).

В диссертационной работе использован широкий комплекс информативных клинических, иммунологических и инструментальных методов исследования в соответствии с требованиями актуальных клинических рекомендаций Минздрава России по ведению пациентов детского возраста с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, крапивницей, который отражает современные мировые тенденции в области диагностики указанных заболеваний, в первую очередь пищевой аллергии, и методов ее коррекции. Высокий методический уровень проведенного анализа полученных данных с применением математико-статистических методов, корректное сопоставление результатов собственных исследований с современными данными литературы по изучаемой проблеме, подтверждает сформулированные научные положения и выводы, что полностью отражает высокую степень проработки данной проблемы.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, полученных в результате исследования, подтверждаются внушительным объемом выборки пациентов с различными проявлениями респираторной и пищевой аллергии, использованием широкого спектра современных методов диагностики и статистической обработки информации.

Достоверность результатов исследования

Диссертационное исследование проведено добросовестно, соискатель лично участвовал на всех этапах выполнения научной работы, включавших информационный поиск, сбор, оценку клинико-инструментальных характеристик и лабораторных данных, разработку алгоритмов, анализ нормативных документов, регламентирующих оказание специализированной помощи наблюдаемым пациентам, обработку результатов исследования, их интерпретацию, подготовку публикаций по итогам выполненной работы.

Достоверность результатов, обоснованность научных выводов основывается на формировании адекватных, репрезентативных исследуемых групп, содержащих достаточное число пациентов различного возраста с респираторной и пищевой аллергией, необходимое для адекватной статистической обработки, длительных сроках наблюдения, а также современных методах исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с помощью современного пакета прикладных программ, корреляционного анализа и общепринятых статистических критериев.

Основные результаты, выводы и практические рекомендации диссертации представлены в 39 печатных работах, в том числе 16 публикациях в научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования научных результатов диссертационной работы.

Результаты исследования неоднократно обсуждались на научных конференциях и симпозиумах различного уровня, в том числе международных, и получили одобрение.

Таким образом, результаты диссертационного исследования Лепешковой Т.С. достоверны, так как все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в нем, правомерны и подтверждаются фактами, установленными в ходе выполнения научной работы.

Новизна и научно-практическая значимость положений, сформулированных в диссертации

Новизна проведенного диссертантом исследования не вызывает сомнений.

Впервые в условиях крупного мегаполиса – г. Екатеринбурга установлена распространённость тяжёлых системных реакций в детской популяции, которая

составила 0,96%, что позволило прогнозировать вероятность развития системных проявлений на различные продукты питания.

Автором установлены риски формирования локальных проявлений пищевой аллергии у детей, имеющих клинические симптомы респираторной аллергии на пыльцу березы. Это белки коровьего молока, аллергены свежих фруктов, яблока и орехов у детей раннего возраста, а также недостаточная обеспеченность витамином D.

На основе использования компонентной диагностики установлены молекулы, способные вызывать локальные проявления пищевой аллергии у пациентов с клинически значимой сенсibilизацией к мажорной молекуле березы (Bet v1).

Определены факторы риска формирования тяжёлых системных реакций у детей с пищевой аллергией: аллергические заболевания в семье, анемия беременной, кесарево сечение, а также аллергические реакции на пищу по немедленному типу, атопический дерматит, значимое повышение в сыворотке крови субпопуляций CD3+CD4+ и CD3+CD16+CD56+ лимфоцитов, эозинофилов, эозинофильного катионного белка. У всех детей с оральным аллергическим синдромом с клиническими симптомами поллиноза и сенсibilизацией IgE - Bet v1 при использовании мультиплексной панели (ISAC-112) установлена клинически значимая сенсibilизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов.

У ¼ пациентов с оральным аллергическим синдромом к белкам хранения и/или липид-транспортным белкам орехов и фруктов диагностирована ко-сенсibilизация при использовании компонентной диагностики (ISAC-112).

Определена значимость различных пищевых продуктов в развитии системных реакций на пищу у детей с пищевой анафилаксией: молочные белки (51,7%) белки куриного яйца (16,7%), рыбы (15%); киви (11,7%), арахиса (11,7%) и суммарно различных видов орехов - 33% случаев.

Диссертантом впервые у детей с аллергией к белкам коровьего молока проведена компонентная диагностика на панели «Молочный чип» (Milk Allergen Micro-Array (MAMA), ISAC, ImmunoCAP) на 52 молочных компонента. Выявление/отсутствие сенсibilизации позволило прогнозировать течение заболевания и возможность формирования вторичной толерантности к молочным белкам у обследованного пациента.

Убедительно доказано, что сублингвальный аллерген пыльцы березы, стандартизированный по молекуле Bet v1, при проведении аллерген-специфической иммунотерапии у детей с оральным аллергическим синдромом приводит к уменьшению клинических проявлений локальной пищевой аллергии на фрукты и овощи, содержащие PR-10 протеины.

В течение 3-летнего периода наблюдения установлена возможность формирования полной или частичной вторичной толерантности к белкам

коровьего молока, куриного яйца и глютену при длительности элиминации указанных аллергенов на 12-18 месяцев и более.

Практическая значимость исследования

Диссертантом установлены спектр основных пищевых продуктов, способных вызывать развитие локальных и системных реакции у детей, проживающих в г. Екатеринбурге.

Определены предикторы, значимо влияющие на формирование локальных и системных проявлений пищевой аллергии в детском возрасте.

Лепешковой Т.С. обосновано и разработано линейное уравнение регрессии вероятности формирования локальных проявлений пищевой аллергии с эффективностью математического прогноза до 90%.

С помощью компонентной диагностики установлены молекулы продуктов, способные формировать и вызвать острые локальные и системные реакции на продукты растительного и животного происхождения у детей, проживающих в г. Екатеринбург, что дает возможность на доклиническом этапе прогнозировать острые эпизоды пищевой аллергии и возможные исходы болезни.

Автором обоснована необходимость использования метода молекулярной диагностики при острых жизнеугрожающих симптомах у детей. На основании результатов данного исследования может быть составлен прогноз течения пищевой аллергии, рисков развития обострений и возможности формирования толерантности к пищевому аллергену у конкретного пациента.

В диссертационном исследовании предложен комплекс терапевтических мероприятий и обоснована необходимость его использования для развития толерантности к ранее непереносимым продуктам.

Разработанный автором «Алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу в анамнезе» позволяет быстро рассчитать вероятность развития системных реакций, а также проводить профилактические мероприятия и тем самым, снижать число повторных острых реакций на пищу и тяжесть состояний пациентов, что имеет большую значимость для практического здравоохранения.

Подход к исключению причинно-значимого аллергена с его повторным включением в питание, основу обследования которого составляет молекулярная диагностика, может быть применен как терапевтическая модель по ведению пациентов с пищевой аллергией и пищевой анафилаксией в различных регионах Российской Федерации.

Заслугой диссертанта является разработанная компьютерная программа для расчета вероятности формирования тяжелой пищевой аллергии у пациентов с эффективностью математической модели 90%.

Практические рекомендации, представленные в диссертации, разработаны Лепешковой Т.С. на основе научного и клинического опыта, полученного в процессе наблюдения и ведения пациентов с пищевой и респираторной аллергией.

Оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, оформлена в соответствии с требованиями ВАК, изложена на 338 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 6 глав, включая обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, 3 приложений. Работа иллюстрирована 74 рисунками, содержит 132 таблицы. Список литературы представлен 64 отечественными и 313 иностранными источниками. Замечаний по структуре диссертации нет.

Во введении обоснованы актуальность и необходимость проведения данного диссертационного исследования. В настоящее время отсутствуют данные о распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии среди детского населения г. Екатеринбурга, не установлены значимые факторы риска для формирования локальной и системной пищевой аллергии, не определены молекулы пищевых продуктов-триггеров тяжелых системных проявлений у детей, имевших в анамнезе пищевую анафилаксию, отсутствуют временные данные о возможности формирования вторичной толерантности к пищевым продуктам.

В данном разделе обоснована цель и определены задачи исследования, приводится новизна и практическая ценность, описана структура работы и положения, выносимые на защиту, представлена информация об апробации результатов исследования, которая указывает на его большую востребованность для широкого круга специалистов по профилю диссертации.

Обзор литературы состоит из разделов, посвященных общим сведениям о пищевой аллергии, приводятся современные определения патологических реакций на пищу (пищевой гиперчувствительности, пищевой непереносимости, пищевой аллергии), их локальных и системных проявлениях, сведения о механизмах развития и клинике острых проявлений пищевой аллергии, ведущих аллергенах, вызывающих жизнеугрожающие аллергические реакции.

Представлены возможные пути десенсибилизации и формирования вторичной толерантности при пищевой аллергии. Обзор написан хорошим литературным языком, изложен в соответствии с целью и задачами диссертации, читается с большим интересом. Ссылки на литературные источники соответствуют теме диссертационного исследования и подтверждают основные положения обзора. Обращает на себя внимание анализ большого числа научных работ,

опубликованных за последние 5 лет, а также преобладание зарубежных источников.

В главе 2 приводятся материалы и методы исследования, содержится описание объектов исследования. Обоснованы критерии включения детей в исследование и исключения из него. Приведен дизайн диссертационной работы, в соответствии с которым исследование состояло из 2 последовательных этапов, 4 шагов – анкетирование родителей детей по разработанному диссертантом опроснику для установления распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой аллергии (n=2400) и отбор пациентов для выявления аллергических заболеваний и симптомов пищевой аллергии с помощью кожных тестов (n=709) и группы детей для проведения аллергологического исследования *in vitro* (ImmunoCap), n=406 для подтверждения сенсибилизации к молекулам пищи, ответственным за развитие острых аллергических реакций.

Диагностические методы исследования, в первую очередь, применение компонентной диагностики (ImmunoCap) и мультиплексной панели (ISAC-112) для выявления ведущих молекул пищевых аллергенов и их пептидов, а также методы статистического анализа, использованные в работе современны, информативны и адекватны для решения поставленных задач. Объем материала исследования достаточен для статистического анализа выборки больных с пищевой аллергией.

В главе 3 представлены результаты, полученные при анкетировании родителей детей, проживающих в г. Екатеринбурге. Установлено, что гиперчувствительность к пищевым продуктам питания наблюдалась у каждого пятого ребенка, а анафилактические реакции - у 0,96% детей. Автором определены причинно-значимые продукты, участвующие в развитии тяжёлых аллергических реакций - коровье молоко, куриное яйцо, фрукты, орехи. При анкетировании отмечено, что дети с повторными эпизодами пищевой анафилаксии в анамнезе, имели подтвержденные atopические заболевания, преимущественно бронхиальную астму.

Глава 4 содержит данные о возможных путях формирования локальных проявлений пищевой аллергии у детей. Изучены факторы наследственности, повлиявшие на ее развитие: аллергические заболевания у ближайших родственников (бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, аллергическая крапивница и ангиоотёки, гастроинтестинальная аллергия). Оценены данные перинатального анамнеза, проведена параллель между характером питания ребенка на первом году жизни (продолжительность грудного вскармливания, возраст перевода на искусственное питание, сроки введения прикорма и др.) и развитием atopического дерматита и гастроинтестинальной пищевой аллергии, а также нутритивным статусом. Представлены особенности сопутствующей соматической патологии и коморбидных заболеваний, возраст

появления первых проявлений пищевой аллергии, проанализированы проявления острых локальных реакций, их тяжесть, кратность госпитализаций, проводимое лечение, его эффективность.

Выявлены неблагоприятные факторы, способствовавшие формированию генерализованных и системных реакций на растительную пищу: аллергия к белкам коровьего молока, пищевая непереносимость свежих фруктов, яблока и орехов в раннем детском возрасте. Показано, что дети с оральным аллергическим синдромом быстрее формируют множественную и ко-сенсibilизацию. Установлено, что 1/4 пациентов с оральным аллергическим синдромом имеет ко-сенсibilизацию к белкам хранения орехов и арахиса, к цистеинпротеазе (Act d1) и кивеллину киви (Act d5) или белкам-переносчикам липидов (Pru p3, Cor a 8, Jug r3).

Представлена математическая модель прогноза формирования локальных проявлений пищевой аллергии у детей с эффективностью до 90%.

В главе 5 обобщены результаты общеклинических, аллергологических и иммунологических исследований детей с системными проявлениями пищевой аллергии, представлена клиническая характеристика пациентов. Проанализирован возраст появления первых эпизодов пищевой аллергии и пищевой анафилаксии, возраст присоединения симптомов бронхиальной обструкции и респираторной сезонной аллергии, а также возраст впервые диагностированной бронхиальной астмы. Для получения дополнительной информации о ребенке была разработана специальная анкета – опросник для родителей.

В главе 6 представлены клинические подходы, определяющие возможности формирования десенсibilизации и вторичной толерантности у пациентов с локальными и системными проявлениями пищевой аллергии. Диссертантом показано, что у детей, имевших респираторную аллергию, 3-летний курс аллерген-специфической иммунотерапии сублингвальным аллергеном, стандартизированным по мажорному аллергену Bet v1, приводит к уменьшению выраженности проявлений перекрестной аллергии в сезон цветения, а также продолжительности болезни, потребности в медикаментозной терапии. Приведен анализ лабораторных показателей и потребности пациентов в фармакотерапии в сезон цветения до и после курса лечения.

Показана возможность формирования десенсibilизации и вторичной толерантности на пищевые аллергены у детей с системными реакциями на пищу по завершении трёхлетнего периода динамического наблюдения.

Автором представлена персональная модель 3-летнего динамического наблюдения за пациентами с пищевой анафилаксией, разработанная с учетом анамнестических, лабораторных, выявленных «молекулярных» особенностей ребенка. Показано, что ее использование будет способствовать улучшению состояния, десенсibilизации и формированию частичной толерантности к

причинно-значимым пищевым аллергенам, а также достоверному снижению эпизодов острых реакций на пищу, частоты госпитализаций, использования лекарственных препаратов.

Показано, что для выбора тактики терапии у пациентов с множественной пищевой аллергией необходимо тщательно устанавливать все возможные пищевые аллергены-триггеры системных реакций.

Результаты диссертационного исследования хорошо иллюстрированы множеством таблиц и рисунков, которые содержат всю необходимую для анализа информацию. Иллюстративный материал оформлен грамотно, отражает полученные автором результаты исследования, имеет соответствующие комментарии.

В «Заключении» автор в краткой форме резюмирует и обсуждает результаты, полученные в процессе выполнения исследования, проводит параллели и сравнения с ранее выполненными отечественными и зарубежными исследованиями.

Выводы и практические рекомендации диссертации основываются на достаточном количестве фактического материала, вытекают из представленных в диссертационной работе данных, свидетельствуют о достижении цели и решении поставленных задач исследования.

Внедрение в педиатрическую практику разработанных диссертантом практических рекомендаций будет направлено на улучшение диагностики, лечения, оптимизацию питания пациентов с локальной и системной пищевой аллергией, а также на профилактику жизнеугрожающих состояний, вызванных продуктами питания.

Список литературы содержит достаточное количество источников, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Автореферат изложен на 45 страницах, его содержание отражает основные положения, представленные в диссертации.

Печатные работы по теме диссертационного исследования полностью отражают его содержание.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно области исследования специальности, конкретно пунктам вставить пункты 1 и 3. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.7. Иммунология, а именно области исследования специальности, конкретно пунктам вставить пункты 5 и 6.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Положительно оценивая в целом диссертацию Лепешковой Т.С., следует отметить комплексный подход к решению проблемы по выявлению закономерностей формирования и течения острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, обоснованию технологий прогнозирования исходов болезни и разработке ее патогенетической терапии, корректное формирование репрезентативных групп исследования, наглядный иллюстративный материал, наличие 2 программных комплексов для ЭВМ, разработка алгоритма ведения пациентов с проявлениями пищевой аллергии является убедительной доказательной базой для оценки новизны данной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Следует отметить незначительные опечатки и стилистические погрешности, которые не умаляют полученные результаты и научно-практическую значимость проведенного исследования.

При изучении диссертационной работы возникло несколько вопросов, уточняющего характера, которые целесообразно обсудить в процессе дискуссии:

1. Насколько доступен метод молекулярной диагностики и «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» для повседневной педиатрической практики?
2. Какие элиминационные диеты получали детей с локальными и системными проявлениями пищевой аллергии, насколько они были сбалансированы и как переносились пациентами?

Заключение

Диссертационное исследование Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции», выполненное при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного работника здравоохранения РФ Царьковой Софьи Анатольевны и доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, Заслуженного врача РФ Бельтюкова Евгения Кронидовича, представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение научно-практической проблемы по установлению закономерностей формирования и течения острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, обоснованию технологий прогнозирования исходов болезни и разработке патогенетической терапии для предупреждения развития жизнеугрожающих аллергических реакций у детей. Внедрение полученных результатов исследования

имеет существенное значение для педиатрии, детской аллергологии и иммунологии.

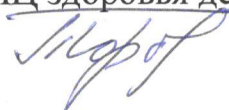
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему и уровню проведенного исследования, полноте изложения материала, научным публикациям, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г, №842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Лепешкова Татьяна Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.21. – Педиатрия, 3.2.7 – Иммунология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (педиатрия – 3.1.21), профессор,
Заслуженный деятель науки РФ,

главный научный сотрудник лаборатории питания здорового

и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России



Боровик Татьяна Эдуардовна

Подпись д.м.н., профессора Боровик Т.Э. заверяю:

заместитель директора по научной работе

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, д.м.н.




Антонова Елена Вадимовна

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России). Адрес: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, телефон+7 (495) 134-30-83, E-mail: info@nczd.ru

Сведения о Боровик Татьяне Эдуардовне, д.м.н., профессоре, выступающей официальным оппонентом по диссертации Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции» по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 3.2.7 – Иммунология

1	Фамилия, имя, отчество	Боровик Татьяна Эдуардовна
2	Ученая степень	доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицина
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.00.09 . – Педиатрия
5	Ученое звание	профессор по специальности Педиатрия
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1. Тел.: 8(499)134-30-83, факс 8 499134-04-88-, e-mail: info@nczd.ru; сайт: https://www.nczd.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Консенсус по вопросам Вскармливания детей первого года жизни, вошедшим в обновленную редакцию "Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации" (2019). Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98. № 1. С. 210-216. 2. Современные подходы к оценке нутритивного статуса детей первого года жизни (в рамках новой редакции "Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации). Звонкова Н.Г., Боровик Т.Э., Фисенко А.П., Скворцова В.А., Бушуева Т.В., Лукоянова О.Л., Рославцева Е.А., Казюкова Т.В., Гусева И.М. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98. № 1. С. 216-222 3. Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Фисенко А.П., Гусева И.М., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А., Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Лукоянова О.Л., Епишев Р.В., Материкин А.Ю., Амбарчян Э.Т., Радыгина Т.В., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Лохматов М.М., Куликов К.А. Целиакия у детей с патологией кожи: мультидисциплинарная проблема. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99. № 5. С. 255-264. 4. Звонкова Н.Г., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Фисенко А.П., Бушуева Т.В., Лукоянова О.Л., Рославцева Е.А., Казюкова Т.В., Гусева И.М., Маслова Н.А. Недостаточность питания у детей

первого года жизни (в рамках новой редакции «программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации»). Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99. № 2. С. 190-198

5. Козлова Е.В., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Фисенко А.П., Бушуева Т.В., Скворцова В.А., Гусева И.М., Рославцева Е.А., Лукоянова О.Л., Казюкова Т.В., Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А. Нутритивный статус у детей с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой аллергией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 2. С. 119-126
6. Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Мурашкин Н.Н. Безглютеновая диета у детей с дерматологической патологией. Педиатрическая фармакология. 2022. Т. 19. № 1. С. 27-32
7. Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Мурашкин Н.Н. Распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией: одномоментное исследование с описанием серии госпитальных случаев. Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20. № 5. С. 402-406

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Боровик Татьяна Эдуардовна
д.м.н., профессор,
главный научный сотрудник лаборатории питания
здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Подпись д.м.н., профессора Боровик Т.Э.
«заверяю»:

Руководитель службы управления персоналом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
Широкова Татьяна Владимировна

«28» июля 2023 г.

