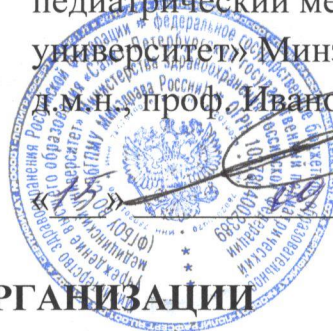


УТВЕРЖДАЮ  
Ректор ФГБОУ ВО «Санкт -  
Петербургский государственный  
педиатрический медицинский  
университет» Минздрава России  
д.м.н., проф. Иванов Д.О.



2023 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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 темы**

Пищевая аллергия является актуальной проблемой сегодняшнего времени. Наиболее часто у детей причиной её развития становятся коровье молоко, куриное яйцо, пшеница. Тяжелая жизнеугрожающая реакция, возникающая на продукты, (пищевая анафилаксия) всё чаще регистрируется у детей всех возрастных групп и имеет тенденцию к повторению. Число детей с пищевой анафилаксией и острыми IgE-опосредованными аллергическими реакциями в последние годы неуклонно растёт. Лечебным подходом к ведению пациентов с пищевой аллергией является исключение причинно-значимого аллергена из рациона питания и купирование острых реакций на пищу после контакта с пищевым аллергеном. Известно, что при стойкой IgE-опосредованной аллергии формирование толерантности к пище происходит крайне медленно, что подвергает ребенка опасности переносить аллергические реакции неоднократно на причинно-значимый пищевой триггер при непреднамеренном контакте. Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Лепешковой Татьяны Сергеевны, посвящённая изучению основных закономерностей формирования и течения острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей и разработки персонального этиотропного лечения для уменьшения числа

жизнеугрожающих аллергических реакций на продукты, имеет большое научное и практическое значение.

### **Связь работы с планами научных исследований**

Диссертационная работа Лепешковой Т.С. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и представляет собой решение актуальной научной задачи по разработке научно-обоснованных технологий прогнозирования и течения пищевой аллергии, подбору этиотропной терапии для формирования вторичной толерантности к пище с целью уменьшения числа повторных острых и жизнеугрожающих реакций у детей на продукты.

### **Новизна исследования, сформулированная в диссертации**

Научная новизна результатов, полученных в ходе диссертации, может быть охарактеризована следующими позициями:

- Автором на основе анкетного анализа установлена распространённость тяжёлых системных реакций в детской популяции крупного мегаполиса (0,96%). Это дает основание прогнозировать возможность развития системных реакций на продукты питания примерно у трёх тысяч детей изучаемого города.

- Рассчитаны риски формирования локальных проявлений пищевой аллергии: аллергия к белкам коровьего молока (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 смесями высокого гидролиза белков коровьего молока (ОШ 4,9 [1,13; 21,94]).

- Определены риски формирования тяжёлых системных реакций у детей с пищевой аллергией: 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 сибсов (ОШ 4,8 [2,04; 11,18]), наличие атопического дерматита (ОШ 3,7 [1,77; 7,68]), аллергия к белкам коровьего молока (ОШ 7,8 [4,31; 14,24]), клиническая необходимость введения аминокислотных смесей (ОШ 100,8 [13,37; 760,67]).

- Диссертантом доказана клинически значимая сенсibilизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов на мультиплексной панели (ISAC-112) у детей с оральным-аллергическим синдромом при наличии у них клинических симптомов поллиноза и сенсibilизации к Bet v1. Выявлена ко-сенсibilизация у каждого четвёртого (25,37%) пациента с локальными проявлениями к белкам хранения и/или липид-транспортным белкам орехов и фруктов.

- Установлено, что системные реакции у детей с пищевой анафилаксией 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 в 33% случаев.

- Автором впервые в России была проведена компонентная диагностика на 52 молочных компонента на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока. Установленная к конкретным молекулам и пептидам сенсibilизация позволила прогнозировать течение заболевания и возможность формирования вторичной толерантности к коровьему молоку у каждого ребенка, обследованного данным методом.

- Доказана эффективность аллерген-специфической иммунотерапии сублингвальным аллергеном пыльцы березы, стандартизированного по молекуле Bet v1, у детей с оральным-аллергическим синдромом на уменьшение клинических проявлений локальной пищевой аллергии на фрукты и овощи, содержащие PR-10 протеины.

- Диссертантом доказана эффективность трёхлетнего динамического наблюдения на формирование десенсibilизации у пациентов с пищевой анафилаксией в анамнезе в снижении числа жизнеугрожающих реакций на пищу ( $p=0,000$ ), уменьшении числа вызовов скорой медицинской помощи ( $p=0,000$ ) и госпитализаций ( $p=0,000$ ), а также потребности в лекарственных препаратах: в эпинефрине на 11,84% ( $p=0,040$ ), в  $\beta$ 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% ( $p=0,035$ ).

- У части детей с пищевой анафилаксией показана возможность формирования полной толерантности к коровьему молоку ( $p=0,039$ ), к куриному яйцу ( $p=0,000$ ) и глютену ( $p=0,040$ ) по завершении трёхлетнего периода динамического наблюдения.

### **Значимость для науки и практики, полученных автором результатов**

В результате проведения диссертантом исследования установлены пищевые продукты, способные 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 решающем 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](file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression_v1.html).

В работе обоснована целесообразность проведения молекулярной аллергодиагностики при острой персистирующей пищевой аллергии у детей: 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.

В процессе исследования Лепешковой Т.С. 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. 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.

Особую практическую 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 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 для врачей-ординаторов, врачей-педиатров, проходящих цикл профессиональной переподготовки. Интернет-канал для родителей пациентов с тяжёлыми системными реакциями на белки коровьего молока <https://t.me/bezmolokamozno> нашёл свое применение среди родителей, имеющих детей с данной патологией.

### **Оценка достоверности результатов и степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Применяемые автором методы 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. Иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов осуществлялось на проточном цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter) с использованием моноклональных антител: BD Multitest™ (CD3-FITC/CD16+CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC; CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP/CD4-APC) (BD BioSciences, США); CD3-FITC/HLA-DR+ (IO Test, Immunotech, Франция). Компонентная диагностика аллергии проводилась на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» (ImmunoCAP) и на аллергочипе «ISAC-112» (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia Uppsala, Швеция)) в Центре патофизиологии, инфектологии и иммунологии на кафедре патофизиологии и аллергических исследований Венского медицинского университета (г. Вена, Австрия). Определение sIgE к экстрактам пищевых и респираторных аллергенов (ImmunoCAP, Phadia AB, Uppsala, Швеция), sIgG к Bet v1, базовый уровень триптазы, текущий показатель эозинофильного катионного белка выполнены в лаборатории «Хеликс» (г.Москва). Определение общего IgE в ротовой жидкости и исследование уровня цитокинов (IL-4, IL-13, эотаксин) проводили в ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Исследование проведено на достаточном для статистического анализа материале: в первый этап исследования включено 2400 человек, во второй этап - 1115 пациентов, в третий и четвёртый этапы - 260 пациентов. Пациенты, принявшие участие в исследовании (260 человек) в течение последующих трёх лет, находились на постоянном динамическом наблюдении с проведением контрольных осмотров (не менее 4 раз в год) и исследований в динамике (не реже 4 раз в год), на индивидуальной элиминационной диете и этиотропной терапии. Общее число единиц информации составило 187 тысяч 727.

Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы в тексте диссертации, логичны и подтверждаются проведенным исследованием. Выводы и практические рекомендации, представленные автором научного исследования информативны, полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования, хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертационного исследования.

Материалы исследования прошли апробацию — были доложены на Международной научно-практической конференции «Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии» (13-14.10.2022, г. Минск, Беларусь), Международной научно-практической конференции «Педиатрия и фармация XXI века: проблемы и их решения» Самаркандского ГМУ (18 - 19 ноября 2022, г. Самарканд, Узбекистан), Международной научно-практической юбилейной конференции Таджикского ГМУ им. Абуали ибни Сино (25 ноября 2022г., Душанбе, Таджикистан), Российско-австрийской научно-практической конференции «Инновации в аллергологии и иммунологии. От теории к практике» (18 июня 2020г., г. Москва) и многих других (более 50). Постерные доклады по теме диссертации были представлены на: международном конгрессе EAACI – 2022 Congress (02 – 03 июля 2022 г., Прага), международном конгрессе EAACI – 2021 Congress (12 – 13 июля 2021 г., Краков), международном конгрессе EAACI – 2020 Congress (06 – 08 июня 2020 г., Лондон). Научная общественность широко ознакомлена с результатами исследования.

### **Личное участие автора**

Автор лично участвовала в разработке дизайна исследования, осуществляла анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, проводила сбор первичного материала и выборку пациентов по теме исследования, ведению, инициированию и проведению трёхлетнего курса аллерген-специфической иммунотерапии и динамическому наблюдению пациентов в течение трёхлетнего периода. Соискатель проводила аллергологическое обследование детей *in vivo*, анализировала и

интерпретировала результаты клинических и лабораторных исследований, инструментальных данных. Исполнителем проведена статистическая обработка полученных результатов, написание и оформление диссертационной работы, внедрение результатов исследования в работу детских амбулаторно-поликлинических и образовательных учреждений. Лепешковой Т.С. получен Диплом лауреата I степени премии им. А.Д. Адо в номинации «Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии» (Москва, РААКИ, 2022г.) за работу «Анализ распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г.Екатеринбурга». Автор стала победителем олимпиады по клиническому случаю Международной сети Университетов и Факультетов последипломного медицинского образования по Молекулярной Аллергологии и Иммунологии (INUNIMAI) (Вена, 2020).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

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 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.

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 39 научных работ общим объемом 204 страницы, из них 16 статей в научных журналах, входящем в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 7 статей, входящих в международные базы данных Scopus, WoS.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам, результатам исследования и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы.

Работа иллюстрирована 132 таблицами и 74 рисунками. Список литературы включает 377 источников, из них 64 отечественных и 313 зарубежных.

Положения, вынесенные на защиту, отражают наиболее значимые результаты.

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

Обзор литературы построен логично, анализируются литературные источники, отражающие современные данные по этиологии, механизму IgE-зависимой пищевой аллергии, молекулам пищевых аллергенов-триггеров анафилаксии. Обсуждается эффективность схем аллерген-специфической иммунотерапии и новых подходов (использование таргетной терапии) при лечении пищевой аллергии. Обзор литературы написан понятным языком и содержание литературного обзора обосновывает актуальность проведенных автором исследований.

В главе «материалы и методы» описан дизайн всех этапов работы, применяемые методы диагностики, методы статистической обработки полученных данных, а также общая характеристика обследуемых пациентов. Отмечается высокий уровень аллергологических исследований с применением компонентной диагностики для выявления ведущих молекул пищевых аллергенов и их пептидов.

Для выполнения задач, поставленных в работе, были сформированы три 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 сенсibilизацией 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 сенсibilизацией (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 сенсibilизацией (sIgE) к причинно-значимому аллергену.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований по анамнестическим данным детей г.Екатеринбурга. В ней 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). Были установлены наиболее значимые продукты в развитии тяжёлых аллергических реакций у детей: коровье молоко, куриное яйцо, фрукты, орехи, рыба.



В четвёртой главе представлены анамнестические данные, клиническая характеристика и результаты общеклинических, аллергологических и иммунологических исследований детей с локальными проявлениями пищевой аллергии в сравнении с группой сравнения. На основании полученных данных был составлен клинический «портрет» ребёнка с оральным аллергическим синдромом и выявлены неблагоприятные факторы (отношение шансов), способные формировать симптомы перекрестной 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 перекрестной пищевой аллергией быстрее формируют полисенсibilизацию и ко-сенсibilизацию. На мультиплексной панели (ISAC-112) у детей с оральным аллергическим синдромом доказана сенсibilизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов при наличии у детей истиной (к Bet v1) сенсibilизации к берёзе и респираторных симптомов поллиноза на берёзу. Ко-сенсibilизация к белкам хранения и/или липид-транспортным белкам орехов и фруктов выявлена у каждого четвёртого (25,37%) ребенка с локальными проявлениями пищевой аллергии к берёзе.

Автором установлено, что дети с оральным аллергическим синдромом имеют достоверно выше базовый уровень триптазы, более низкие показатели Т-цитотоксических лимфоцитов в относительных и абсолютных значениях по сравнению с группой сравнения. Корреляционным анализом установлена прямая статистически значимая положительная связь между эозинофильным катионным белком сыворотки крови и IL-4 у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии, что свидетельствует о IgE-зависимых механизмах, изучаемых клинических проявлений. Глава заканчивается математической моделью прогноза формирования локальных проявлений пищевой аллергии у детей (эффективность до 90%).

В пятой главе 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. Установлены значимые факторы (отношение шансов), способные формировать симптомы тяжёлой пищевой аллергии 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 тяжёлой пищевой аллергией быстрее формируют множественную пищевую аллергию и полисенсibilизацию, имеют более трёх аллергических заболеваний, персистирующую аллергическую крапивницу, ангиоотёки и

пищевую анафилаксию. Автором было показано, что дети с системными проявлениями пищевой аллергии в анамнезе имели гипогаммаглобулинемию раннего детского возраста и более частые респираторные инфекции, а в дальнейшем – гипертрофию нёбных миндалин, эпизоды свистящего дыхания, заболеваемость острыми бронхитами с бронхообструктивным синдромом и пневмонией, гиперреактивность дыхательных путей, ранее формирование бронхиальной астмы по сравнению с детьми с локальными проявлениями пищевой аллергии. При проведении иммунологического обследования было установлено снижение иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и повышение в сыворотке крови субпопуляций лимфоцитов CD3+ CD4+ и CD3+ CD16+ CD56+ лимфоцитов, эозинофилов, эозинофильного катионного белка у детей с системными реакциями на пищу в анамнезе.

В моноплексных исследованиях 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. Компонентная диагностика 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 (Bet e1, Ana o2, Cor a 9, Cor a 8) – у 33% детей.

Представленные в пятой главе 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%.

В шестой главе изложены собственные данные автора по клиническим подходам, направленным на формирование вторичной толерантности и десенсибилизации у детей с локальными (подглава 6.1) и системными (подглава 6.2) проявлениями пищевой аллергии у детей. Установлено, что трёхлетний курс аллерген-специфической иммунотерапии у детей, имеющих респираторные симптомы пыльцевой аллергии и локальные проявления пищевой аллергии, обусловленные сенсibilизацией к PR-10 протеинам и мажорному аллергену Bet v1, эффективен как с точки зрения выраженности респираторных проявлений на берёзу, так и на локальные симптомы перекрестной пищевой аллергии. Приведена динамика лабораторных показателей и потребности в фармакотерапии в сезон цветения до и после курса лечения.

В подглаве 6.2. продемонстрирована возможность формирования десенсибилизации и вторичной толерантности на пищевые аллергены у детей с системными реакциями на пищу по завершении трёхлетнего периода динамического наблюдения. Эффективность элиминационных мероприятий и

десенсибилизации доказана в отношении белков коровьего молока, глютена, пшеницы и других. Изучена динамика лабораторных показателей в процессе исследования и последующего наблюдения за детьми. Показано, что у пациентов с множественной пищевой аллергией необходимо выявлять все возможные пищевые аллергены-триггеры системных реакций. Представляет научно-практический интерес установление данных, что активное участие врача в составлении рациона питания пациента с множественной пищевой аллергией и последующее трёхлетнее динамическое наблюдение имеют важное терапевтическое значение, как и использование аминокислотной смеси, как источника макро- и микронутриентов для нормального роста и развития ребёнка с множественной пищевой аллергией. 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.

В заключении автор обобщает полученные результаты, дает теоретическое объяснение полученных данных и делает выводы. Выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам и логичны проведенной работе. 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.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает основное содержание работы.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Теоретические положения, разработанные в представленной к защите диссертации Лепешковой Т.С., существенно обогащают научные знания о клинико-патогенетических основах формирования локальных и системных проявлениях пищевой аллергии у российских детей. Молекулярный профиль сенсibilизации, установленный у детей, проживающих в умеренном климате уральского региона страны, дают основание предполагать наличие подобной сенсibilизации в других регионах РФ с подобным климатом, где является схожим рацион питания детей и преобладающим цветением берёзы.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале и высоком методическом уровне. В основу методологии авторского исследования было положено сочетание клинико-лабораторной аналитики и математической обработки, позволивших получить статистически значимые результаты,

установить значимые факторы (просчитать отношение шансов) и найти корреляционные связи, вывести уравнения регрессии и разработать компьютерную программу, сформулировать и аргументировать выводы, соответствующие поставленным задачам.

### **Заключение**

Диссертационная работа на соискание ученой степени доктора медицинских наук Лепешковой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции» написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты. Поставленные в работе задачи актуальны, предложенные автором решения достаточно аргументированы. Оформление диссертации соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации.

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, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится научно обоснованное решение проблемы - установление основных закономерностей формирования и течения острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, разработка научно-обоснованных технологий прогнозирования исходов болезни и этиотропного лечения пищевой аллергии для уменьшения числа жизнеугрожающих аллергических реакций у детей.

Диссертация соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакциях Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. N 335, от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а Лепешкова Татьяна Сергеевна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 3.2.7 – Иммунология.

Отзыв на диссертацию Лепешковой Татьяны Сергеевны обсужден и одобрен на заседании кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 1 от 05.09.2023 г., результаты голосования «за» - 20,

«против» - 0, «воздержались» -0) и направляется в совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

Заведующий кафедрой детских болезней  
им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО  
доктор медицинских наук, профессор  
Главный внештатный аллерголог-иммунолог  
Минздрава России в Северо-Западном  
федеральном округе Минздрава РФ



Новик Геннадий Айзикович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
Тел. 8(812)295-06-46, электронный адрес: [spb@gpmu.org](mailto:spb@gpmu.org)  
«15» 09 2023 г.



## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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.

|   |   |
|---|---|
| Полное наименование организации   | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации   |
| Сокращенное наименование организации  | ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России   |
| Местонахождение   | 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2   |
| Адрес электронной почты   | <a href="mailto:spb@gpmu.org">spb@gpmu.org</a>  |
| Телефон   | 8(812) 2950646  |
| Фамилия Имя Отчество<br>Ученая степень, ученое звание<br>руководителя<br>ведущей организации                                      | Иванов Дмитрий Олегович – ректор, доктор медицинских наук, профессор  |
| Фамилия Имя Отчество<br>лица, утвердившего<br>отзыв<br>ведущей<br>организации,<br>ученая<br>степень, звание                       | Иванов Дмитрий Олегович – ректор, доктор медицинских наук, профессор  |
| Фамилия Имя Отчество,<br>ученая степень, ученое<br>звание<br>сотрудника,<br>составившего<br>отзыв<br>ведущей организации          | Новик Геннадий Айзикович - заведующий кафедрой детских болезней им. И.М. Воронцова ФП и ДПО, доктор медицинских наук профессор  |
| Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет | 1. ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННОГО БЕЛКА<br>Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Балыкова Л.А., Беляева И.А., Булгакова В.А., Вахлова И.В., Вишнева Е.А., Волков К.С., Кайтукова Е.В., Калугина В.Г., Ковтун О.П., Комарова Е.В., Левина Ю.Г., Новик Г.А., Привалова Т.Е., Рычкова Л.В., Селимзянова Л.Р., Ткаченко М.А., Устинова Н.В. и др.<br>Методические рекомендации для педиатров / Москва, 2023. |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>2. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПОВ<br/>Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Новик Г.А., Таганов А.В., Баграмова Г.Э., Гончарова Л.В.<br/>Практика педиатра. 2023. № 1. С. 13-22</p>   |
|  | <p>3. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ<br/>Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов М.Р., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ковтун О.П., Новик Г.А., Макарова С.Г., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А., Привалова Т.Е., Сновская М.А.<br/>Методическое руководство / Москва, 2021.</p>   |
|  | <p>4. МЕТОДИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ АМИНОКИСЛОТНЫХ СМЕСЕЙ<br/>Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Амбарчян Э.Т., Асламазян Л.К., Астафьева Н.Г., Балыкова Л.А., Беляева И.А., Булгакова В.А., Вахлова И.В., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Гетия Е.Г., Ильина Н.И., Кайтукова Е.В., Камалтынова Е.М., Каркашадзе Г.А., Ковтун О.П., Комарова Е.В., Куличенко Т.В. и др.<br/>Союз педиатров России / (2-е издание) Москва, 2021.</p>                                    |
|  | <p>5. ВЫБОР СМЕСИ ПРИ ДИЕТОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА<br/>Новик Г.А., Жданова М.В., Зайцева Ю.О., Демидова А.С.<br/>Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20. № 3. С. 223-231.</p>   |
|  | <p>6. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИЕТОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА<br/>Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Чемакина Д.С., Новик Г.А., Ткаченко М.А., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Калугина В.Г., Добрынина Е.А.<br/>Педиатрическая фармакология. 2021. Т. 18. № 3. С. 233-238.</p>   |
|  | <p>7. НЕ-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей<br/>Зайцева Ю.Г., Халева Е.Г., Жданова М.В., Новик Г.А. Лечащий врач. 2018. № 4. С. 31</p> <p>5. Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики / Корниенко Е.А. // Медицинский совет. 2022. Т. 16. № 1. С. 178-183.</p> <p>8. Проблемы становления кишечной микробиоты как фактор риска развития иммунопатологических заболеваний и возможности их профилактики / Корниенко Е.А. // Педиатрия. Consilium Medicum. 2022. № 2. С. 174-179.</p> |

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
СПбГПМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор

15.09.2023.



Р.А. Насыров