

Отзыв на автореферат
диссертации Лепешковой Татьяны Сергеевны
«Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции»
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «3.1.21. – Педиатрия» и «3.2.7. – Иммунология»

Тема диссертационной работы Т.С. Лепешковой чрезвычайно актуальна в связи с высокой распространённостью пищевой аллергии (ПА) среди детской популяции. Сложность изучения проявлений ПА у детей обусловлена многообразием патогенетических механизмов: IgE-опосредованные реакции, не-IgE-опосредованные реакции, а также их сочетанием. Наиболее тяжелым проявлением ПА является анафилаксия, которая характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающим течением. Целью диссертационной работы было установление основных закономерностей формирования и течения острых локальных и системных проявлений ПА у детей и разработка научно-обоснованных технологий прогнозирования исходов болезни и этиотропного лечения для уменьшения числа жизнеугрожающих аллергических реакций.

Научная новизна выполненного исследования обусловлена тем, что автором впервые установлена распространённость тяжёлых системных реакций на пищевые аллергены в детской популяции мегаполиса. Также определены риски формирования локальных проявлений ПА к различным аллергенам в раннем детском возрасте, включая белки коровьего молока, свежие фрукты, орехи. Одним из важнейших результатов работы является определение факторов риска формирования тяжёлых системных реакций у детей с пищевой аллергией: родоразрешение с помощью кесарева сечения, развитие аллергических реакций на пищевые аллергены по немедленному типу, анемия матери во время беременности, наличие аллергических заболеваний у сибсов, атопический дерматит, клиническая необходимость введения аминокислотных смесей. Исследование, выполненное соискателем, вносит большой вклад в определение места молекулярной аллергодиагностики в общем алгоритме диагностики пищевой аллергии, в особенности тяжелого течения. Применение современных методов, в частности мультиплексной панели (аллергочип ISAC -112) и панели «Молочный чип» (Milk Allergen Micro-Array (MAMA), ISAC, ImmunoCAP) для диагностики аллергии к белкам коровьего молока позволило выявить клинически значимую сенсibilизацию к аллергенам растительного и животного происхождения, прогнозировать течение заболевания и возможность формирования вторичной толерантности к коровьему молоку. Соискателем доказана клинически значимая сенсibilизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов у всех детей с оральным аллергическим синдромом при наличии у них клинических симптомов поллиноза и сенсibilизации к IgE - Bet v 1, также выявлена сопутствующая сенсibilизация у каждого четвёртого (25,37%) пациента с оральным аллергическим синдромом к белкам хранения и/или липид-

транспортным белкам орехов и фруктов. Установлено, что системные реакции на пищу у детей с 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. Важнейшим результатом работы стало изучение влияния АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы березы, стандартизированного по молекуле Bet v 1, на симптомы орального аллергического синдрома. Доказана возможность формирования полной или частичной толерантности к белкам коровьего молока, куриного яйца и глютена 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 пищевой анафилаксией в снижении числа анафилактических реакций на пищу, уменьшении числа вызовов неотложной медицинской помощи и госпитализаций, а также снижении потребности в медикаментозной терапии.

Практическая значимость исследования определяется тем, что выявлены 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. Автором разработана компьютерная программа для расчета вероятности формирования тяжёлой ПА у пациентов с эффективностью математической модели 90,0%. Установлены молекулы продуктов, способные формировать и инициировать острые локальные и системные реакции на растительную и животную пищу у детей г. Екатеринбурга, что делает возможным на доклиническом этапе прогнозировать острые эпизоды ПА и возможные исходы болезни. Обоснована необходимость молекулярной аллергодиагностики при острых жизнеугрожающих симптомах. Автором разработан «Алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу в анамнезе», позволяющий быстро рассчитать вероятность системных реакций, провести профилактические мероприятия и тем самым снизить число повторных острых эпизодов на пищу и тяжесть аллергических реакций.

Основные результаты исследования могут быть использованы в качестве терапевтической модели по ведению пациентов с пищевой аллергией и пищевой анафилаксией в других регионах нашей страны. Результаты исследования и разработанный алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу внедрены в клиническую практику в педиатрических отделениях амбулаторно-поликлинического звена г. Екатеринбурга, автором снят и включен в учебно-образовательный процесс кафедры поликлинической педиатрии УГМУ видеофильм по пищевой анафилаксии на белки коровьего молока для студентов и врачей, проходящих цикл профессиональной переподготовки, создан электронный канал для родителей пациентов с тяжёлыми системными реакциями на белки коровьего молока.

Судя по автореферату, диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, аргументирована практическая и теоретическая

значимость работы, использованные методы адекватны целям и задачам исследования. Полученные результаты статистически достоверны и убедительны, что позволило разработать алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу в анамнезе. Выводы логично обоснованы и корректно сформулированы. Разработанные автором диагностические подходы могут широко применяться врачами аллергологами, дерматологами и педиатрами, которые сталкиваются с проблемой пищевой аллергии и пищевой анафилаксии.

Автореферат имеет традиционную структуру, изложен на 45 страницах, содержит все необходимые разделы и отражает содержание исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано достаточное количество печатных работ в отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях: 39 публикаций общим объемом 204 страницы, в том числе: 7 – в научных журналах, индексируемой базой данных Scopus и Web of Science; 16 – в научных журналах, которые рекомендованы ВАК Минобрнауки России. Результаты исследования неоднократно были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Ознакомление с авторефератом работы позволяет заключить, что диссертация Т.С. Лепешковой «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «3.1.21. – Педиатрия» и «3.2.7. – Иммунология» полностью соответствует требованиям, представленным к докторским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года с изменениями постановления Правительства Российской Федерации № 723 от 30.07.2014 г.; № 335 от 21.04.2016 г.; № 748 от 02.08.2016 г.; № 650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; № 1168 от 01.10.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; № 1539 от 11.09.2021 г.), а ее автор – Татьяна Сергеевна Лепешкова заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «3.1.21. – Педиатрия» и «3.2.7. – Иммунология».

Доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России

О.Г. Елисютина

Подпись О.Г. Елисютиной заверяю

Ученый секретарь

А.А. Власов

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России
Тел.: +7 (499) 311-6778 E-mail: info@nrcii.ru



Отзыв

**на диссертацию (по автореферату) на соискание учёной степени доктора
медицинских наук по специальностям 3.1.21. - Педиатрия
3.2.7. – Иммунология Лепешковой Татьяны Сергеевны «Клинико-
патогенетические основы формирования острых локальных и
системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их
прогнозирования и коррекции»**

Актуальность данной диссертации не вызывает сомнения с учётом триггерной роли пищевых аллергенов в развитии острых локальных и тяжёлых системных аллергических реакций у детей. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных с немедленными реакциями на пищевые продукты и утяжелении клинических проявлений пищевой аллергии. В последние годы стало очевидным невозможность проведения проспективных исследований при пищевой аллергии, в этой связи ретроспективный анализ произошедшего, тщательный сбор аллергологического анамнеза после эпизода острой реакции и проведение аллергологического обследования после наступления ремиссии рассматриваются, как единственная реальная возможность заподозрить и выявить причинно-значимые пищевые аллергены и изучить ко-факторы инициации системных реакций. В этой связи для уменьшения числа жизнеугрожающих аллергических реакций, абсолютно приоритетным является выбор направления исследования по разработке научно-обоснованной технологии прогнозирования исходов болезни и совершенствования тактики лечения путем изучения основных закономерностей формирования и течения острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей.

Диссертация важна для различных специалистов в медицине, таких как аллергологи-иммунологи, педиатры, врачи общей практики, и носит междисциплинарный характер.

Цель и задачи работы составлены грамотно, соответствуют общей идее исследования, обоснованы актуальностью диссертации.

В исследовании использованы доступные методы обследования при достаточном наборе фактического материала со статистической обработкой полученного материала.

Результаты диссертации всесторонне доложены на научных конференциях и съездах, опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК России для публикации материалов диссертационных исследований (16 статей), 7 – в научных журналах, индексируемой базой данных Scopus и Web of Science, 1 учебное пособие, 1 монография, 1 согласительный документ

Всероссийской медицинской некоммерческой организации, получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Оценка вероятности развития тяжёлой пищевой аллергии», а также широко внедрены в практическую деятельность.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам работы, обоснованы полученными результатами и статистической обработкой материалов исследования.

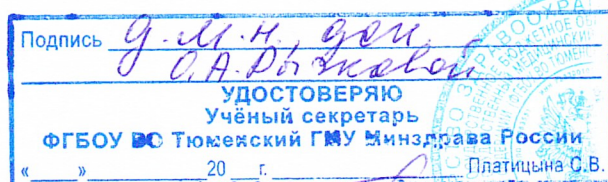
Представленная диссертация (по автореферату) Лепешковой Татьяны Сергеевны «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённому Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присвоения искомой степени по специальности 3.1.21 – Педиатрия и 3.2.7.- Иммунология.

15.09.2023 г.

Заведующая кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Рычкова Ольга Александровна

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
Адрес: 625023. г. Тюмень, ул. Одесская, 54,
Телефон: 8 (3452) 20-21-97.
Факс: 8 (3452) 20-62-00E-mail: tgmu@tyumsmu.ru



ОТЗЫВ
на автореферат диссертации

Лепешковой Татьяны Сергеевны

«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 и 3.2.7. - Иммунология

Актуальность избранной автором темы диссертационного исследования несомненна. Значимость проблемы пищевой аллергии у детей обусловлена не только увеличением распространенности, но и разнообразием клинических проявлений в детском возрасте, наиболее серьезными из которых являются острые системные жизнеугрожающие реакции, требующие неотложной помощи. В связи с этим, изучение факторов риска, значения отдельно взятых пищевых аллергенов в развитии анафилаксии является основой для разработки методов прогнозирования исходов болезни и этиотропного лечения с целью профилактики развития тяжелых реакций.

Представленные в автореферате полученные результаты, безусловно, подчеркивают научную новизну проведенного исследования. Так, впервые установлена не только распространенность тяжелых системных реакций на пищевые аллергены в детской популяции крупного мегаполиса, но и рассчитаны риски формирования локальных и тяжелых системных реакций у детей с пищевой аллергией. Выявлена роль в развитии пищевой анафилаксии отдельных аллергенов, среди которых более 50% случаев обусловлено сенсibilизацией к белкам коровьего молока. Впервые для выявления этиологически значимой сенсibilизации использована современная компонентная диагностика, что позволило прогнозировать течение заболевания и возможность формирования толерантности к белкам коровьего молока.

Полученные научные результаты тесно связаны с практической значимостью исследования. Автором доказана эффективность аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном пыльцы березы в отношении формирования толерантности и уменьшения частоты локальных симптомов у детей с оральным аллергическим синдромом. Не менее важным с практической точки зрения является доказанная эффективность элиминационной диеты длительностью 12-18 мес для формирования полной или частичной толерантности к белкам коровьего молока, куриного яйца, глютену. Необходимо подчеркнуть, что результаты, полученные автором при динамическом наблюдении пациентов с пищевой анафилаксией, показали

статистически значимое снижение числа анафилактических реакций на пищу, следовательно, и уменьшение числа вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций, потребности в препаратах неотложной помощи.

В автореферате четко представлены дизайн и этапы исследования с описанием использованных методов обследования. При решении поставленных задач автором использован комплексный подход, включающий эпидемиологические, клинические, лабораторные, аллергологические и иммунологические методы исследования. Объем проведенной диссертантом работы соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Автором статистически обработан большой фактический материал, полученный лично по каждому этапу исследования, в связи с чем достоверность, обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений. Автореферат содержит все основные положения исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследований в процессе работы широко апробированы: доложены автором на конгрессах, научно-практических конференциях, в том числе международных. Основные результаты диссертационного исследования представлены в 39 публикациях общим объемом 204 страницы, в том числе: 7 – в научных журналах, индексируемой базой данных Scopus и Web of Science; 16 – в научных журналах, которые рекомендованы ВАК Минобрнауки России.

Разработанный алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищевые аллергены внедрены в клиническую практику ряда лечебных учреждений г. Екатеринбурга, в учебно-образовательный процесс кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Автором создан и работает канал для родителей пациентов с тяжёлыми системными реакциями на белки коровьего молока.

Заключение

Актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, объем и высокий научно-методический уровень проведенных исследований, результаты которых представлены в автореферате, позволяют сделать заключение о том, что диссертация Лепешковой Татьяны Сергеевны «Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции» является результатом выполненной завершенной научно-квалификационной проблемы, которая соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении научных степеней...», утвержденного Постановлением №842 Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. (в редакции от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым

диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. - Педиатрия и 3.2.7. – Иммунология.

Отзыв написан для направления в диссертационный совет Д 21.2.074.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (620028, г.Екатеринбург, ул.Репина, 3).

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры
клинической иммунологии с аллергологией
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России



Р.Ф. Хакимова

Подпись Хакимовой Р.Ф.
удостоверяю.
Специалист по кадрам
М.И. Шрягина
« 05 » 09 20 23 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан
Адрес: г.Казань, ул. Бутлерова, д.49
Тел.: 8 (843) 236-06-52
E-mail: rector@kazan-gmu.ru
Сайт: <https://kazan-gmu.ru/>