

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Директор ФГБУ**  
**«Государственный научный центр**  
**«Институт иммунологии» ФМБА России**  
**Академик РАН, д.м.н., профессор**  
**Хаитов М.Р.**



*25 марта* 2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России о научно-практической значимости диссертационной работы Мухортых Валерия Алексеевича на тему «Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке эффективности комплексной терапии пищевой аллергии у детей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

#### Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов формирования, методических подходов к диагностике и лечению пищевой аллергии (ПА), в клинической практике до настоящего времени приходится сталкиваться с серьезными проблемами ранней верификации, терапии и профилактики ПА. Это обусловлено многими причинами: отсутствием специфических клинических и лабораторных маркеров ПА на разных стадиях развития болезни, многообразием этиологических, провоцирующих и факторов риска формирования ПА, отсутствием унифицированных методических подходов к методам диагностики, терапии и профилактики ПА и др.

Высокая медико-социальная значимость ПА на современном этапе не вызывает сомнений. Проблема ПА особенно актуальна среди детей раннего возраста в связи с неуклонным ее ростом, что существенно ухудшает качество жизни детей и членов их семей. Механизмы развития ПА достаточно сложны и являются предметом пристального изучения многими исследователями. Практически отсутствуют исследования по выявлению значимых специфических иммунологических и воспалительных маркеров при ПА. В этой связи поиск специфических биомаркеров воспаления позволит разработать патогенетическую стратегию терапии различных проявлений ПА, блокировка которых будет способствовать регрессу патологических изменений. Последнее время в литературе все больше внимания уделяется роли микробиоты кишечника в развитии ПА. Однако, характер кишечной микробиоты ребенка, формирование иммунной системы слизистых оболочек у детей, механизмы взаимодействия микробиоты и иммунной системы слизистых оболочек, возможности использования пробиотиков для профилактики и лечения ПА остаются до конца не исследованными.

Диссертация Мухортых В.А. посвящена вопросам комплексной оценки эффективности терапии ПА у детей.

Целью работы стало изучение особенностей биомаркеров клеточного и мукозального иммунитета у детей с ПА для разработки комплексной терапии и оценки ее эффективности. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе исследования по изучению биомаркеров клеточного и мукозального иммунитета у детей, страдающих различными проявлениями ПА, а также оценка эффективности комплексной терапии ПА на основании мониторинга данных биомаркеров не проводились, что обуславливает высокую актуальность, своевременность и практическую значимость проведенного автором исследования.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Мухортых В.А. соответствует шифру научной специальности 14.01.08 – педиатрия и имеет непосредственную

связь с одним из важных направлений отечественной педиатрии – диагностикой и лечением ПА у детей с целью повышения клинической эффективности ведения данной категории пациентов в педиатрической практике.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В диссертации Мухортых В.А. впервые у детей с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА проведено комплексное исследование мукозального, гуморального и клеточного иммунитета. Показано, что до начала терапии у всех детей отмечался низкий уровень фекального sIgA. Уровень общего IgE был повышен у 55,2% детей при нормальных значениях сывороточных IgA, IgG, IgM. Изменения клеточного иммунитета характеризовались повышенным количеством Т- и В-лимфоцитов при снижении относительных показателей НК-клеток, НКТ-лимфоцитов и Т-цитотоксических клеток на фоне эозинофильного воспаления.

Впервые исследованы биомаркеры воспаления: эозинофильный катионный белок (ECP) в сыворотке крови и эозинофильный нейротоксин (EDN) и кальпротектин в кале у детей с кожными, гастроинтестинальными и сочетанными формами ПА. Впервые продемонстрировано, что у всех детей уровни ECP и EDN были повышены при нормальных показателях кальпротектина, что может свидетельствовать об эозинофильном типе воспаления и отсутствии нейтрофильного при ПА у детей раннего возраста.

Впервые изучены особенности микробиоты кишечника бактериологическим методом у детей с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА. Обнаружены нарушения микробного пейзажа кишечника в виде преобладания условно-патогенной флоры (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, грибов рода *Candida*) и снижения уровня индигенной флоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*).

Впервые проведена оценка терапевтической эффективности и безопасности мультиштаммового пробиотика у детей с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА. Доказано существенное улучшение клинических симптомов ПА после проводимого лечения.

Определены перспективы практического использования пробиотиков в терапии кожных и гастроинтестинальных форм ПА у детей раннего возраста.

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

Полученные в диссертации Мухортых В.А. данные представляют большую научную и практическую значимость. Комплексное обследование иммунного статуса у больных различными клиническими проявлениями ПА позволяет определить эозинофильный тип иммунного воспаления, характер изменений в клеточном звене иммунитета и микробиоте кишечника, что обосновывает необходимость персонализированного подхода и коррекции выявленных нарушений. Выявленные нарушения в количественном и качественном составе микробиоты кишечника при ПА обосновывают оптимизацию терапии у этих больных. Автором установлено, что включение в комплексную терапию мультиштаммового пробиотика больным ПА способствует положительной динамике клинических симптомов и удлинению ремиссии болезни. Полученные в диссертации данные рекомендуются для внедрения в практическое здравоохранение и в учебно-методический процесс медицинских ВУЗов.

#### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций**

Не вызывает сомнений, так как научные положения диссертации основаны на изучении большого объема клинического материала, который обработан современными и правильными методами статистического анализа. Таблицы и графики, приведенные в диссертации, достоверно отражают результаты проводившегося анализа. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из поставленных задач и полученных результатов.

Вышеизложенное подтверждает, что диссертационная работа Мухортых В.А. является законченным научным исследованием.

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

Представленные в диссертации Мухортых В.А. материалы могут быть использованы в медицинской и научной практике для исследовательских центров, занимающихся вопросами клинической иммунологии, аллергологии и педиатрии.

Выносимые на защиту выводы базируются на полученных результатах исследования, полностью аргументированы, статистически достоверны, научно обоснованы и отражают концепцию автора по изучению клинико-диагностического значения маркеров воспаления при ПА у детей.

Основные положения и результаты исследования внедрены в работу отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии и отделения аллергологии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г.Москва, а также в медицинский центр «Парацельс», г. Москва.

Следует рекомендовать более широкое использование результатов и выводов диссертации в детских лечебно-профилактических учреждениях соответствующего профиля.

#### **Личный вклад автора**

Автором лично проведена основная работа на всех этапах данного научного исследования, начиная с отбора пациентов, клинического осмотра больных, анализа результатов проведенных исследований и осуществления контроля за больными, получающими курс терапии. Автором предложен дизайн исследования, самостоятельно определены цели и задачи. Автор лично участвовал в постановке иммунологических и аллергологических методов обследования. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку и анализ полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Лично автором подготовлены к публикации научные статьи по теме диссертации.

#### **Печатные работы автора**

Материалы диссертации доложены на российских и международных конгрессах и конференциях. Основные результаты диссертации представлены в 30 публикациях, из них 5 статей – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Структура и содержание работы, ее завершенность**

Текст диссертационной работы Мухортых Валерия Алексеевича изложен в соответствии с нормами научного стиля, структурирован, логичен,

доказателен, насыщен ценной фактической информацией. Результаты исследования и выводы полностью соотносятся с целью и задачами работы. Четко сформулированы научная новизна, практическая и теоретическая значимость исследования, а также выводы, выносимые на защиту.

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка, включающего 242 источника, из которых 13 отечественных и 229 зарубежных. Работа проиллюстрирована 15 рисунками, 42 таблицами и 3 фотографиями.

Во введении автор охарактеризовал актуальность, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования. Первая глава является обзором отечественной и зарубежной литературы по вопросам ПА у детей. В ней подробно описана этиология, роль микробиоты кишечника в ее развитии, патогенез ПА, характеристика биомаркеров воспаления, состояние клеточного и мукозального иммунитета при ПА, представлена эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ПА во всем мире и в России. Описаны современные методы диагностики и лечения ПА у детей. Вторая и третья глава посвящены описанию материалов и методов исследования, в ней дана характеристика обследованных пациентов, которые были разделены на 3 группы в зависимости от клинических проявлений ПА (1 группа - 80 детей с кожными проявлениями ПА, 2 группа - 44 ребенка с гастроинтестинальными проявлениями ПА, 3 группа - 68 детей с сочетанными проявлениями), описаны применявшиеся методы обследования детей, критерии включения и исключения пациентов в исследование, статистические методы обработки данных. Четвертая глава посвящена клинко-иммунологической оценке эффективности комплексной терапии ПА. В ней дана характеристика обследованных пациентов, которые были рандомизированы случайным образом на 2 группы, в зависимости от схемы терапии (1 группа - 122 ребенка с ПА, получавших на фоне элиминационной диетотерапии курс мультиштаммового пробиотика, 2-я

группа - 70 детей с ПА, получающие только элиминационную диетотерапию). Оценка эффективности мультиштаммового пробиотика у больных ПА проводили с учетом клинических симптомов в динамике, показателей микробиоты кишечника, клеточного, мукозального иммунитета, а также маркеров воспаления до и после приема пробиотика. В главах «Результаты» и «Обсуждение» подробно представлены полученные автором данные, проведен их анализ и сопоставление с имеющимися литературными сведениями. Проведенное исследование подтверждает клиническую пользу включения в комплексное лечение детей с ПА мультиштаммового пробиотика и позволяет рассматривать данный подход как один из способов повышения эффективности терапии ПА у детей раннего возраста.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК, текст выверен. Оформление и содержание автореферата соответствует структуре и содержанию диссертационной работы.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация написана научным языком, разделы взаимосвязаны между собой, диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация Мухортых В.А. выполнена на высоком научном и методическом уровне. Достоверность результатов выполненной соискателем ученой степени работы обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, корректным числом наблюдений, обоснованным выбором методов исследования, применяемых у пациентов с ПА, с использованием сертифицированного оборудования. Диссертация прошла апробацию, а ее результаты были обсуждены и доложены на различных международных и российских конференциях.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

#### **Заключение**

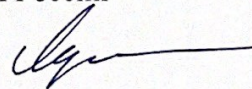
Диссертация Мухортых В.А. «Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке эффективности комплексной терапии пищевой аллергии у детей», представленная к защите на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим новое решение актуальной научной задачи – использование биомаркеров клеточного и мукозального иммунитета в оценке эффективности комплексной терапии ПА у детей.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Научно-консультативного отделения Клиники ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России  
Протокол № 1 от «24» марта 2021 года

Заведующая научно-консультативным отделением  
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России  
доктор медицинских наук, профессор

 Лусс Л.В.

Подпись   
**ЗАВЕРЯЮ**  
Учёный секретарь ФГБУ  
«ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА России  
  
«24 марта 2021 г.»  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный



научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России (адрес: г.Москва, Каширское шоссе, д.24; телефон 8 (499) 617-10-27; адрес электронной почты: info@nrcii.ru)