

## ОТЗЫВ

официального оппонента Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зайцевой Ольги Витальевны на диссертационную работу Мухортых Валерия Алексеевича «Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке эффективности комплексной терапии пищевой аллергии у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

### Актуальность избранной темы.

Аллергические заболевания у детей являются самыми частыми среди всех неинфекционных заболеваний. Пищевая аллергия (ПА) принадлежит к числу распространенных аллергических реакций, характеризующихся различными клиническими проявлениями. Особенно часто ПА встречается у детей раннего возраста. Тяжесть и многообразие клинических проявлений ПА в этой возрастной группе представляют большие сложности для практикующих врачей. Механизмы реализации патологического ответа на пищу и пути их коррекции – в зоне пристального внимания ученых на протяжении многих десятилетий. В последние годы активно ведутся исследования, основанные на поиске специфических маркеров воспаления, позволяющих прогнозировать течение болезни, риски повторных обострений, подбирать и оценивать эффективность персонализированной терапии. К биомаркерам иммунного воспаления относят цитокины Th2 клеток, катионные белки эозинофилов: эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильный нейротоксин (EDN). Немаловажную роль играет кальпротектин в дифференциации типа воспаления. Однако роль катионных белков эозинофилов и кальпротектина в механизмах развития ПА у детей остается практически не изученной.

В настоящее время интенсивно изучается роль естественной микрофлоры в патогенезе ПА и формировании пищевой толерантности. Обсуждаются и факты

изменения микрофлоры кишечника в качестве факторов, утяжеляющих клинические симптомы ПА. В то же время ставится вопрос о возможностях применения пре- и пробиотиков как в профилактических, так и лечебных целях у детей с аллергическими заболеваниями.

Данные метаанализов по эффективности тех или иных штаммов пробиотиков при ПА свидетельствуют о возможности модуляции аллергического воспаления через воздействие на эпителиальные и дендритные клетки субэпителиального слоя кишечника, формирования иммунного ответа в направлении Th1, чем и обеспечивается их лечебно-профилактическое значение у детей с ПА. Наиболее изучены штаммы *L. Rhamnosus GG* и *B. Lactis Bb-12* у больных с atopической экземой, однако вопрос об использовании других штаммов, их сочетаний, а также режимов назначения при других аллергических заболеваниях, в том числе ПА остается актуальной задачей. Так, на сегодня можно констатировать недостаточное число исследований у больных с ПА. В последние годы появились публикации зарубежных исследователей по применению пробиотиков в терапии ПА. Однако отечественных исследований по данной тематике – нет. Остается также неясным вопрос о преимуществах и/или недостатках моно- и мультиштаммовых пробиотиков у больных с ПА.

В связи с вышеизложенным, актуальность научного исследования Мухортых Валерия Алексеевича является очевидной.

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

Работа Мухортых В.А. выполнена на базе Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Науки «Федеральный Исследовательский Центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» на достаточном большом объеме клинического материала: в исследование включено 192 ребенка с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА, получавшими элиминационную диету с ведением пищевых дневников и общепринятую терапию (антигистаминные препараты, наружная терапия, симптоматические средства), что отвечает требованиям доказательной медицины и позволяет объективно оценить эффективность данного лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 Windows.

Объем клинического материала и проанализированной информации достаточен для получения репрезентативных результатов, математической обработки данных и получения обоснованных выводов. Достоверность результатов не вызывает сомнения. Положения, выдвинутые автором, выводы и рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Реализация и апробация результатов исследования явилась важным итогом проведенной работы. По материалам диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

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

Диссертантом впервые осуществлен комплексный подход в изучении основных звеньев мукозального, гуморального и клеточного иммунитета у детей раннего возраста с ПА, в том числе на фоне терапии мультиштаммовым пробиотиком. При этом выделены биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в качестве как диагностических, так и прогностических критериев эффективности проводимой терапии. Доказано, что мультиштаммовый пробиотик оказывает влияние на течение ПА через модуляцию иммунного ответа. Впервые проведена оценка эффективности и безопасности мультиштаммового пробиотика у детей с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА. Показано существенное улучшение клинических симптомов ПА на фоне проводимого лечения. Определены перспективы практического использования мультиштаммового пробиотика в терапии детей с ПА.

Степень достоверности результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, предоставленными исходными данными, применением общепринятых методов исследования и лечения, современными методами статистической обработки результатов исследования.

Автором проведено комплексное клиническое, иммунологическое, аллергологическое, микробиологическое и инструментальное обследование 192

детей в возрасте от 3 мес до 3 лет с ПА. Проведена четкая рандомизация пациентов по группам сравнения, что обеспечило достоверность полученных результатов.

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

Проведенное исследование будет способствовать формированию новых знаний о патогенезе ПА, в частности роли пробиотиков в модуляции иммунного воспаления, а также выделению основных диагностических и прогностических биомаркеров клеточного и мукозального иммунитета. В перспективе, продемонстрированная на большом доказательном материале эффективность и безопасность применения мультиштаммового пробиотика у детей будет способствовать включению данного метода терапии в клинические рекомендации по лечению детей с ПА.

В настоящий момент результаты проведенной работы внедрены в лечебную и практическую деятельность отделения ОПГГИД (педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии) и отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ Питания и биотехнологии», а также медицинского центра «Парацельс», г.Москва.

#### **Общая оценка диссертации.**

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, 5 глав с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, списка литературы, включающего 242 источника, из них 13 отечественных и 229 зарубежных. Работа иллюстрирована 15 рисунками, 42 таблицами и 3 фотографиями.

Во введении сформулированы цели и задачи исследования, решение которых описывается в последующих главах.

Обзор литературы подтверждает глубокое понимание диссертантом изучаемой проблемы и творческий подход к ее решению.

В заключении автором обсуждаются и обобщаются полученные результаты. На их основании предложено выделение диагностических и прогностических биомаркеров клеточного и мукозального иммунитета. Предложена схема применения мультиштаммового пробиотика у детей раннего возраста с ПА. Это и определяет сугубо практическую направленность работы Валерия Алексеевича Мухортых.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и соответствуют основным задачам исследования.

В целом построение работы, ее объем, стиль изложения, значимость полученных результатов заслуживают положительной оценки. Принципиальных замечаний по диссертации не возникло.

#### **Замечания по диссертационной работе.**

Диссертация оформлена в соответствии с текущими требованиями, написана грамотным научным языком. Принципиальных возражений по содержанию и оформлению материалов диссертации В.А.Мухортых нет, однако, у меня есть вопрос, который имеет дискуссионный характер и не влияет на положительную характеристику диссертационной работы:

В своей работе Вы применяете пробиотик в течение 1 месяца. Если взять данные мировой литературы, то рекомендуется очень разная продолжительность данной терапии (от 2х недель до 6 месяцев). Как Вы считаете, каков все-таки оптимальный курс его применения?

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Мухортых Валерия Алексеевича «Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке комплексной терапии пищевой аллергии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная для педиатрии научная задача по изучению клинико-диагностического значения маркеров воспаления при ПА у детей, позволяющая оптимизировать и улучшать

диагностику течения заболевания.

По актуальности, научной новизне и практической значимости работа «Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке комплексной терапии пищевой аллергии у детей» полностью 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 Мухортых Валерий Алексеевич достоин присуждения ученой степени по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия),  
профессор, зав. кафедрой педиатрии  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Минздрава России

*29 марта 2021 года*



Зайцева О.В.

Подпись Зайцевой Ольги Витальевны заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Васюк Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127473, г.Москва, ул.Делегатская, д.20, стр.1

Телефон: 8 (495) 609-67-00 Электронная почта: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)