

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры сестринского дела Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Мачарадзе Дали Шотаевны 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.

Распространенность пищевой аллергии (ПА) у детей представляет собой серьезную проблему для современной педиатрии. Медико-социальная значимость данной проблемы повышается в связи с ежегодным ростом числа больных с ПА, существенно влияя на качество жизни больных и членов их семей. ПА лежит в основе многих аллергических заболеваний: атопического дерматита (АтД), крапивницы, ангиоотека, гастроинтестинальных симптомов, аллергического ринита, бронхиальной астмы, анафилаксии. С современных позиций ПА рассматривается как патологическая реакция на компоненты пищи, в основе которой лежат иммунные механизмы, включая выработку специфических иммуноглобулинов Е (формируя IgE-опосредованные) и клеточный иммунный ответ (формируя не-IgE-опосредованные аллергические реакции). ПА проявляется многообразием клинических форм с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем. При гастроинтестинальных проявлениях ПА воспаление характеризуется инфильтрацией эозинофилами стенок ЖКТ, при которой происходит высвобождение эозинофильного катионного белка (ЕСР) и эозинофильного нейротоксина (EDN), вызывающих дисфункцию и поражение тканей. Воспаление в ЖКТ вызывает увеличение проницаемости слизистой оболочки, которая индуцирует миграцию в просвет кишечника гранулоцитов и

моноцитов, что приводит к высвобождению большого количества кальпротектина. Высокие уровни кальпротектина характерны для нейтрофильного воспаления при НЯК, других патологиях ЖКТ у детей. Чаще определяется сочетанное повышение кальпротектина и EDN. Своевременная дифференциальная диагностика позволяет определить характер воспаления, скорректировать дальнейшее обследование и терапию.

К настоящему времени накоплено достаточно данных о нарушении гуморального иммунного ответа, влиянии специфических (аллергенов) и неспецифических раздражителей на развитие и течение ПА. Однако остается много нерешенных вопросов, связанных с расшифровкой механизмов развития заболевания, выявления генетических и внешнесредовых факторов риска, в том числе и микробное воздействие, а также специфических иммунологических и воспалительных маркеров ПА. Очень мало исследований клеточного и мукозального иммунитета.

Таким образом, диссертационная работа Мухортых Валерия Алексеевича, посвященная исследованию клеточного и мукозального иммунитета у детей с ПА, является актуальной и современной.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций достаточно высока. Это вытекает из актуальности, поставленной цели и задач исследования.

Диссертационная работа Мухортых В.А. выполнена на высоком методическом уровне. Проведено комплексное клинико-anamnestическое, иммунологическое, аллергологическое, микробиологическое, инструментальное обследование с использованием современных методов статистической обработки результатов исследования.

В исследование включено 192 ребенка с диагнозом ПА, возраст которых составлял от 3 месяцев до 3 лет. Впервые у детей с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА проведена клинико-иммунологическая оценка эффективности комплексной терапии ПА.

Достаточный объем клинического материала, четкая рандомизация по группам сравнения позволяет судить о достоверности и практической значимости

диссертации. Выводы и рекомендации научно обоснованы, соответствуют основным положениям диссертации и основываются на анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов обработки.

Сформулированные автором выводы и рекомендации соответствуют основным результатам научного исследования.

Научная новизна.

Впервые у детей с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА проведено комплексное исследование мукозального, гуморального и клеточного иммунитета.

Кишечная микробиота и ее метаболиты влияют на формирование иммунной толерантности к пищевым антигенам, способствуя развитию нарушения функций В- и Т-клеток. Определение уровня секреторного иммуноглобулина А, субпопуляционного состава лимфоцитов, EDN на фоне приема пробиотика демонстрируют защитную роль здоровой микробиоты в развитии пищевой сенсibilизации.

Показано, что у всех детей с проявлением ПА отмечается низкий уровень фекального секреторного IgA.

В данной работе получены повышенные уровни общего IgE у большинства детей при нормальных показателях сывороточных IgA, IgG, IgM. Повышенная продукция Т- и В-лимфоцитов при пониженных значениях абсолютных чисел НК- и НКТ- клеток, Т-цитотоксических клеток на фоне эозинофильного воспаления и нормализация уровня на фоне терапии с использованием пробиотика свидетельствуют о значении местных иммунорегуляторных механизмов при ПА.

Комплексное исследование биомаркеров воспаления – ECP, EDN, кальпротектина у детей с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА свидетельствует об эозинофильном характере воспаления при ПА. У всех детей отмечались высокие уровни ECP в сыворотке крови, EDN при нормальных показателях кальпротектина в кале. Определение этих маркеров позволяет вовремя дифференцировать характер воспаления, оптимизировать терапевтические подходы и предотвратить возможные неблагоприятные варианты осложнений (развитие эозинофильных заболеваний ЖКТ).

Данное обследование возможно использовать для прогноза течения болезни, оценки активности и характера воспаления и эффективности терапии.

Нарушения микробного пейзажа кишечника в виде преобладания условно-патогенной флоры и сниженного уровня индигенной флоры подтверждают взаимосвязь микробиомы кишечника и развития аллергического воспаления. Об этом свидетельствует и оценка эффективности используемого в терапии пробиотика, которая показала существенное улучшение клинических симптомов на фоне проводимого лечения. Таким образом, определены перспективы практического использования пробиотиков в терапии кожных и гастроинтестинальных проявлений ПА.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Предложенное комплексное обследование и лечение детей с различными проявлениями ПА можно рекомендовать к использованию на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи для дифференциальной диагностики ПА.

Результаты проведенной работы внедрены в лечебную и практическую деятельность отделения ОПГГИД (педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии) и отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва, а также в медицинский центр «Парацельс», г. Москва.

Совокупность полученных результатов работы Мухортых В.А. может явиться теоретической основой для дальнейших экспериментальных и клинических исследований, необходимых для разработки новых подходов к терапии ПА.

Общая оценка диссертации.

В целом, диссертационная работа представляет собой заверченный научно-квалификационный труд. Работа выполнена и оформлена в соответствии с необходимыми требованиями, хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками. Принципиальных замечаний по существу диссертации нет. Возникшие вопросы

имеют дискуссионный характер и не влияют на положительную характеристику диссертационной работы:

1. Вы использовали в своей работе определение кальпротектина у детей с ПА с целью дифференциальной диагностики между гастроинтестинальной формы ПА и воспалительными заболеваниями кишечника?

2. Были ли в вашей практике диагностированы случаи эозинофильных заболеваний ЖКТ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

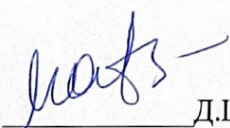
Таким образом, диссертационная работа Мухортых Валерия Алексеевича «Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке комплексной терапии пищевой аллергии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), 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 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 достоин присуждения ученой степени по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент,

Доктор медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт,

кафедра сестринского дела, профессор кафедры  Д.Ш. Мачарадзе

Подпись Мачарадзе Д.Ш. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета ФНМО
кандидат медицинских наук, доцент



О.А.Доготарь

29 марта 2021 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, д.8

Телефон: +7 (495) 433-27-94 Электронная почта: med@rudn.ru