



«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. ректора ФГБОУ ВО
«Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.
 **О.П. Ковтун**
« 7 » ноября 2017 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Петровской М.И. «Клинико-лабораторные предикторы формирования толерантности к белкам коровьего молока при пищевой аллергии у детей раннего возраста», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.08–Педиатрия, 14.03.09–Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы выполненной работы

Пищевая аллергия является одним из самых распространенных аллергических заболеваний как среди взрослого населения, так и в детской популяции. Наибольшую актуальность проблема пищевой аллергии приобретает у детей раннего возраста. Это обусловлено тем, что именно на ранних этапах саногенеза своевременность и адекватность диагностики, лечения и профилактики пищевой аллергии определяют дальнейший прогноз заболевания и качество жизни детей с клиническими проявлениями аллергии. Существующие, а также вновь предлагаемые исследователями методы диагностики и лечения пищевой аллергии, методы контроля их эффективности, широко и активно обсуждаются в современной литературе (Sicherer S.H., Sampson H.A., 2014 г.; Мунблит Д.Б., Корсунский И.А., 2016 г.), ведущими международными экспертами и профессиональными

сообществами в области аллергологии, клинической иммунологии (EAACI, 2014 г.; AAAAI, 2010 г.). Целью данных обсуждений является, прежде всего, формирование рекомендаций, согласительных документов, которые должны опираться на научно обоснованные предлагаемые методики и качественную доказательную базу. Обсуждая тему пищевой аллергии, очевидным является тот факт, что пищевая аллергия - это не нозологический диагноз, и это во многом определяет гетерогенность клинической картины, неоднозначность результатов диагностических иммунологических и аллергологических тестов, сложность выбора методов лечения и профилактики. Поэтому поиск оптимальных методов диагностики, лечения и профилактики пищевой аллергии является насущной междисциплинарной задачей, объединяющей усилия ученых многих специальностей (педиатров, аллергологов, иммунологов, гастроэнтерологов и др.).

С учетом вышесказанного актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автором поставлена цель, направленная на оптимизацию тактики диетотерапии у детей раннего возраста с пищевой аллергией с использованием выявленных клинических и лабораторных предикторов формирования толерантности к белкам коровьего молока. Цели подчинены задачи, отражающие логику и последовательность выполнения этапов работы.

Связь темы диссертации с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования заключается, прежде всего, в определении предикторов формирования пищевой толерантности (далее -

ПТ) у детей раннего возраста, страдающих пищевой аллергией, позволяющих оптимизировать тактику диетотерапии при динамическом наблюдении пациентов. На основании проведенного сравнительного анализа была установлена ключевая роль иммунологических механизмов в определении прогноза формирования ПТ у детей с пищевой аллергией. Установлены диагностические уровни соотношений sIgG4 и sIgE, обладающие предикторным значением с высокой прогностической вероятностью формирования ПТ. Правильный методологический подход к оценке взаимосвязи между содержанием sIgG4 и sIgE, доказавший отсутствие данной связи, позволил не только определить предикторную ценность соотношения sIgG4/sIgE, но и установить лидирующую роль sIgG4 в прогнозе формирования ПТ при аллергии к белкам коровьего молока: высокие уровни значений sIgG4 и их нарастание в динамике проведения элиминационной диетотерапии определяют положительный прогноз формирования толерантности, и, напротив, исходно низкие значения sIgG4 и отсутствие их нарастания в динамике элиминационной диеты определяют отрицательный прогноз формирования ПТ.

Выявленные иммунологические закономерности позволили автору исследования установить длительность элиминационной диеты и сроки диагностического введения продуктов-носителей белков коровьего молока, что, в целом представляет собой научное обоснование оптимизации тактики диетотерапии у детей раннего возраста с пищевой аллергией.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Значимость для науки полученных результатов определяется научной новизной исследования. Данные по оценке уровней исследованных классов иммуноглобулинов – sIgG4 и sIgE у детей раннего возраста вносят определенный вклад в область фундаментальных знаний о механизмах иммунного ответа при контакте организма с пищевыми субстратами с аллергенными свойствами вне зависимости от наличия клинических

проявлений аллергии. Это подчеркивает значение иммуноглобулинов класса G как естественного фактора формирования первичной толерантности. Сравнительное изучение содержания и динамики sIgG4 у здоровых и больных детей, детей с разным видом вскармливания, с разным клиническим выходом после проведения элиминационной диеты показывает роль sIgG4 как фактора формирования вторичной пищевой толерантности. Таким образом, результаты настоящего исследования дополняют научные знания в области исследований по формированию гипотезы о толерогенной функции иммуноглобулинов класса G, что определяет их теоретическое значение для науки.

Результаты проведенного исследования имеют несомненную практическую значимость. Расставлены акценты в понимании роли sIgG4 в осуществлении динамического наблюдения за пациентами с пищевой аллергией на фоне элиминационной терапии, заключающейся в необходимости его исследования как критерия формирования ПТ, а не как свидетельства наличия пищевой аллергии.

Практической ценностью обладает выстроенный автором алгоритм прогнозирования формирования ПТ с определением сроков диагностического введения молочных продуктов. Наряду с ключевыми предикторами – показателями sIgG4 и sIgE, отражен вклад клинических и анамнестических факторов. Подчеркнута положительная роль грудного вскармливания в прогнозе формирования ПТ к белкам коровьего молока у младенцев, страдающих пищевой аллергией. Доказательство роли указанных факторов определяет высокую значимость предложенного алгоритма в прогнозировании ПТ, который должен явиться инструментом в практике врача-педиатра и врачей-специалистов - аллерголога, клинического иммунолога, позволяющим влиять на течение заболевания и профилактировать обострения аллергического процесса.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Обоснованность и достоверность результатов настоящего исследования определяется особенностями дизайна работы, основанного на многоэтапности исследования (5 этапов), определяющего сравнительное динамическое наблюдение. Количество обследуемых ($n=283$), критерии включения в исследование выборочной совокупности свидетельствуют о репрезентативности выборки и, в целом, о возможности экстраполяции полученных результатов на крупные популяционные совокупности. Методология формирования групп наблюдения основана на принципах доказательной медицины: сформированы группы сравнения по изучаемым признакам с приведенными критериями включения и исключения.

Использованный в работе комплекс методов исследования базируется на клинических рекомендациях и руководствах (Guidelines) профессиональных сообществ, отечественных и международных экспертов, что отражает современный уровень требований к обследованию пациентов с аллергической патологией (EAACI, SCORAD, CoMiss, пакет прикладных программ по оценке физического развития WHO, ImmunoCAP, специализированный вопросник «ELIP»).

Комплекс статистических методов анализа фактического материала включал наряду с традиционными методами описательной статистики аналитические методы - ранговый корреляционный анализ, множественный регрессионный анализ, что, в целом, определяет достаточно высокий уровень доказательности выдвигаемых положений и выводов.

Таким образом, объем выполненных исследований, лабораторное сопровождение, использованные методы статистического анализа позволяют считать научную новизну, выводы работы аргументированными и достоверными.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выводы работы, положения научной новизны отражают основные результаты исследования. Цель, поставленная автором, достигнута, задачи выполнены.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, отражены в практических рекомендациях и могут использоваться в работе учреждений первичной медико-санитарной службы – участковых педиатров, врачей-аллергологов, иммунологов, кабинетов здорового ребенка детских поликлиник, врачей общей практики; лечебно-оздоровительных учреждений – отделений реабилитации, санаториев; в работе специалистов психолого-педагогической службы с пациентами и семьями; а также в учебном процессе в медицинских ВУЗах на до- и постдипломном этапах обучения.

Результаты исследования могут использоваться в создании, разработке, пересмотре клинических федеральных рекомендаций в области детской аллергологии, клинической нутрициологии.

Выводы работы и практические рекомендации могут явиться обоснованием для разработки медико-социальных государственных программ (областного, регионального, краевого, республиканского, федерального значения) по оказанию лечебной, профилактической и реабилитационной помощи детям с аллергическими болезнями.

При изучении диссертационной работы Петровской М.И. к автору возник следующий вопрос:

1. В чем заключается иммунный механизм нарастания высоких классов концентрации sIgG4 к белкам коровьего молока в динамике элиминационной диеты при отсутствии в рационе питания молочных продуктов?

В ходе анализа и обсуждения диссертационной работы Петровской М.И. замечаний, имеющих принципиальное значение для характеристики

полученных результатов, не возникло. Однако хотелось бы обратить внимание автора на следующее:

1. Требуют интерпретации значения OR (отношение шансов) и RR (относительный риск), обсуждаемые при анализе частоты формирования ПТ в зависимости от сочетания sIgE/sIgG4. Данные показатели не были заявлены в разделе «Методы статистической обработки», и были представлены без доверительных интервалов (ДИ 95%), которые необходимы для доказательства достоверности рассчитанных показателей риска. Между тем, интерпретация значений OR и RR значительно обогатила бы оценку вероятности формирования ПТ или риска отсутствия формирования ПТ в зависимости от сочетания sIgE/sIgG4 на этапе наблюдения до элиминационной диеты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Петровской Марии Игоревны «Клинико-лабораторные предикторы формирования толерантности к белкам коровьего молока при пищевой аллергии у детей раннего возраста», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченным, самостоятельно выполненным, научно-квалификационным исследованием. В диссертации содержится решение актуальной научной задачи, направленное на оптимизацию диагностики, лечения и профилактики пищевой аллергии у детей, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальностей «педиатрия», «клиническая иммунология, аллергология».

Работа по своей актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для теоретической и практической медицины полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления

Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор - Петровская Мария Игоревна - заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв обсуждён и одобрен на совместном заседании кафедры госпитальной педиатрии и кафедры терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 5 от «25» сентября 2017 г.).

Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор



Вахлова Ирина Вениаминовна

Профессор кафедры терапии ФПК и ПП

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,

куратор циклов по специальности

«Аллергология и иммунология»

д.м.н., профессор



Бельтюков Евгений Кронидович

Подписи профессора, д.м.н. И.В. Вахловой и

профессора д.м.н. Бельтюкова Е.К. заверяю

Начальник управления кадров

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



В.Д. Петренюк