

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Бельмера Сергея Викторовича на диссертационную работу Гордеевой Ирины Григорьевны на тему «Аллергия к белкам коровьего молока и лактазная недостаточность у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – «Педиатрия».**

### **Актуальность темы исследования**

Диссертация Гордеевой И.Г. посвящена актуальной проблеме совершенствования тактики ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК). За последнее десятилетие рост ВЗК во всем мире значительно возрос, особенно в развитых странах. Важной задачей врача является своевременная и точная диагностика данной патологии, что не всегда возможно на ранних стадиях заболевания, в связи с размытостью клинической симптоматики у многих пациентов. Диетотерапия является одним из важных направлений лечения хронических ВЗК у детей. Диета и режим питания должны быть направлены на обеспечение нормального роста ребенка, минерализации костной ткани, возрастного темпа полового созревания. Традиционно диетотерапия в стадии обострения хронических ВЗК у детей строится на основе диеты № 4 по Певзнеру, а в период ремиссии приближается к рациону питания, принятому у данной возрастной категории.

Как в остром периоде, так и во время ремиссии непереносимость отдельных компонентов пищи требует своевременной диагностики и целенаправленной диетической коррекции. В мире проведено значительное число исследований, посвященных взаимосвязи между питанием и ВЗК, в частности, ВЗК с пищевой гиперчувствительностью, в том числе с аллергией к белкам коровьего молока, а также ВЗК и лактазной недостаточностью. Сходство клинической картины ВЗК и гастроинтестинальных форм пищевой аллергии затрудняет диагностику последней у больных с данной патологией. В настоящее время частота аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей с ВЗК не известна и не разработаны клинико-диагностические алгоритмы ее выявления.

В отношении лактазной недостаточности в литературе есть лишь единичные исследования по изучению распространенности ЛН среди пациентов с ВЗК, которые опираются только лишь на клинические симптомы и данные функциональной диагностики. Данных о генетических исследованиях в Российской Федерации в отношении первичной ЛН у детей с ВЗК к настоящему времени нет.

В рутинной клинической практике, как в активную фазу заболевания, так и в период ремиссии большинству детей с ВЗК назначается безмолочная диета, порой необоснованно, что становится причиной неполноценности их рациона. В настоящее время общепризнанно, что исключение молочных продуктов может быть оправдано только при индивидуальной непереносимости - аллергии к белкам коровьего молока. При этом лактазная недостаточность при ВЗК может иметь как первичный, так и вторичный характер. Таким образом питание детей с ВЗК с одной стороны должно быть рациональным и сбалансированным, а с другой стороны учитывать наличие индивидуальной непереносимости. В связи с этим в настоящее время разработка клинико-диагностических алгоритмов, позволяющих установить различные формы пищевой непереносимости (лактазной недостаточности и аллергии к белкам коровьего молока) у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности

заболевания является актуальной, а полученные данные помогают персонализировать диетологическое сопровождение у детей с БК и ЯК.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Диссертационная работа Гордеевой Ирины Григорьевны выполнена на базе отдела профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии в период с 2015 по 2023 гг. и представляет собой исследование, основанное на большом клиническом материале: включает 376 пациентов, из них с БК (n= 89) и ЯК (n = 87) в возрасте от 2-х лет до 17 лет 11 мес., наблюдаемых в гастроэнтерологическом отделении Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей. Группу сравнения для валидации опросника составили 100 детей с подтвержденной аллергией на белок коровьего молока, наблюдавшихся амбулаторно в КДЦ и 100 детей без ВЗК и проявлений пищевой аллергии в анамнезе, с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, наблюдавшихся амбулаторно в отделении восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Работа проводилась в соответствии с тщательно разработанным дизайном.

Наряду со стандартными методами обследования, включающими тщательный сбор и анализ данных анамнеза с оценкой клинической характеристики заболевания, в том числе с оценкой по индексам активности заболевания (PUCAI, PCDAI) и показателей физического развития (Anthro+), лабораторное (в том числе определение фекального кальпротектина в копрофильтратах) и эндоскопическое исследование (ЭГДС, илеоколоноскопия), дополнительно проводили качественный экспресс-тест на определение активности лактазы (Lactose Intolerance quick test), водородный дыхательный тест с лактозой, молекулярно-генетическое исследование (анализировали распределение аллелей и генотипов нуклеотидных вариантов с.1917+226G>A (*rs145946881*), с.-22018C>T (*rs182549*) и с.1917+329C>G (*rs41525747*)) для изучения ассоциации функционально значимых полиморфизмов гена *MCM6* у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания. Также

дополнительно в рамках научного исследования проведено определение специфических IgE методом ImmunoCap детям из основной группы и группы сравнения. Также морфогистологическое исследование биоптатов кишки с подсчетом эозинофилов и тучных клеток. Разработан, валидирован и внедрен в клиническую практику скрининг - опросник для выявления пищевой аллергии. Использование разработанных клиничко-лабораторных диагностических алгоритмов выявления аллергии на белки коровьего молока и лактазной недостаточности позволило корректировать рекомендации по использованию молочных продуктов в рационе и персонализировать диетотерапию у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности, что привело к улучшению показателей нутритивного статуса и увеличению числа детей с нормальным индексом массы тела на фоне коррекции с 48,9% до 61,7%.

При неясных клинических данных в отношении переносимости лактозы для уточнения клинической переносимости лактозы у части больных был проведен водородный дыхательный тест с лактозой. Совпадение результатов качественного экспресс-теста активности лактазы (LIQT) и водородного дыхательного теста с лактозой отмечено в 93,8% случаев. Высокая частота гиполактазии на фоне основного заболевания диктует необходимость коррекции диеты детям с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания. При отсутствии данных, указывающих на аллергию к белкам коровьего молока, в рационе детей должны быть сохранены безлактозное или низколактозное молоко и кисломолочные продукты в переносимых объемах, а также использоваться специализированные продукты для сипинга.

Дети с воспалительными заболеваниями кишечника имеют особенности семейного и раннего анамнеза, в том числе некоторые показатели не отличаются от детей с подтвержденной аллергией на белки коровьего молока. В исследовании И.Г. Гордеевой показано, что на практике для выявления аллергии на белки коровьего молока следует ориентироваться на такие

признаки, как отягощенность наследственного анамнеза по аллергической патологии, ранние симптомы со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта и связь их с питанием, а также отсутствие ремиссии на фоне адекватно подобранной терапии. Учитывая сходство клинической картины ВЗК и гастроинтестинальных форм пищевой аллергии использование структурированного опросника позволяет оптимизировать выявление аллергии к белкам коровьего молока.

Автором применены современные методы статистической обработки, включающие описательные статистики, оценку статистической значимости, ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC), корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции, а также значения LR (likelihood ratio). Отношение шансов (отношение шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ)) рассчитаны с помощью метода логистической регрессии, что определяет достоверность полученных результатов и обоснованность выводов диссертации.

Сформулированные задачи служат достижению поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы, которые представлены в диссертации, подкреплены фактическим материалом и получены в результате обоснованной статистической обработки.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, пяти глав изложения собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, включая 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Автором получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, в 2019 году присужден Диплом Лауреата конкурса молодых ученых III степени на XXI Конгрессе педиатров России с международным участием. Материалы работы представлены и обсуждены на российских и международных научно-

практических конференциях. В диссертации приведены 2 клинических примера, которые наглядно иллюстрируют разработанный автором подход. Работа иллюстрирована 33 таблицами, 48 рисунками, 2 приложениями. Библиографический указатель включает 218 источников: 28 отечественных и 190 зарубежных.

**Первая глава**, содержащая аналитический обзор литературы, раскрывает актуальность роли питания в патогенезе ВЗК у детей и его потенциал в профилактике и лечении заболевания. Представлено современное состояние проблемы ВЗК у детей и роль современных факторов питания и образа жизни. Описаны особенности влияния различных нутриентов с позиции нутригенетики, подробно изложены актуальные данные о пищевой непереносимости и пищевой аллергии при ВЗК. Автором диссертации проведен анализ системы питания «FODMAPs». Интересно описан подраздел о пищевой аллергии как коморбидной патологии при ВЗК и клинико-патогенетические параллели при пищевой аллергии при ВЗК. Приводятся результаты исследований, косвенно свидетельствующих о роли эозинофилов слизистой оболочки кишечника и тучных клеток кишечника при ВЗК.

На основе анализа литературы автором определены ключевые проблемы и пробелы в организации питания детей с ВЗК.

**Вторая глава** представляет критерии включения и невключения детей и подростков в исследование. Представлен дизайн исследования, описаны методы клинического и инструментального исследования, оценки нутритивного статуса, анкетирования детей с ВЗК, аллергологические и генетические методы обследования, охарактеризованы диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта под контролем уровня фекального кальпротектина. Описано назначение индивидуальной диеты. Изложены использованные статистические методы обработки данных.

Исследования одобрены этическим комитетом, выполнены в соответствии с использованием дизайна, обеспечивающим решение поставленной цели и задач.

**Третья глава** включает описание клинической характеристики обследованной группы детей с тщательным анализом показателей физического развития детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Представлены графики, рисунки и таблицы.

**Четвертая глава** описывает определение активности лактазы и анализ генотипов полиморфных маркеров *rs182549*, *rs145946881* и *rs41525747* гена *MCM6*.

**Пятая глава** содержит описание методов диагностики пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации у детей с ВЗК. Представлена эффективность применения структурированной анкеты-опросника для скрининговой оценки наличия или отсутствия пищевой аллергии у детей, а также анализ анамнестических данных детей с ВЗК и детей из групп сравнения.

**Шестая глава** описывает результаты морфологического исследования биоптатов кишечника, иллюстрирована множеством таблиц и картинками.

**Седьмая глава** описывает элиминационную безмолочную диету у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и сопутствующей пищевой аллергией к белкам коровьего молока и диагностическое введение молочных продуктов детям с ВЗК, находящимся на безмолочной диете. Глава иллюстрирована графиками, рисунками и таблицами. Описано 2 клинических примера. Также представлены рекомендации по расширению рациона детям с гиполактазией.

**Заключение** включает обсуждение полученных результатов в сравнении с данными отечественных и зарубежных исследователей, что позволяет сформулировать выводы и практические рекомендации.

В диссертации проведен тщательный, корректный анализ научной проблемы, убедительно сформулирована актуальность, практическая значимость, а также научная ценность проведенной работы.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты проведенного научного исследования.

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

В диссертационной работе Гордеевой И.Г. впервые выявлено, что дети с воспалительными заболеваниями кишечника имеют особенности семейного и раннего анамнеза, в том числе некоторые показатели не отличаются от детей с подтвержденной аллергией на белки коровьего молока, в связи чем на практике для выявления аллергии на белки коровьего молока следует ориентироваться на такие признаки, как отягощенность наследственного анамнеза по аллергической патологии, ранние симптомы со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта и связь их с питанием, а также отсутствие ремиссии на фоне адекватно подобранной терапии.

В рамках работы для скрининговой оценки наличия или отсутствия ПА у детей была разработана и валидирована анкета-опросник «Пищевая аллергия», получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Учитывая сходство клинической картины воспалительных заболеваний кишечника и гастроинтестинальных форм пищевой аллергии использование структурированного опросника позволяет оптимизировать выявление аллергии к белкам коровьего молока.

## **Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций соискателя**

Предложенный диссертантом клинико-лабораторный диагностический алгоритм выявления аллергии к белкам молока и лактазной недостаточности позволил оптимизировать диетологическое сопровождение детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания и может быть рекомендован в работе врачей - педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов, диетологов.

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования апробированы и внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей федерального государственного автономного

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», а также в педагогический процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет. Тем не менее, в процессе ознакомления с работой возникли вопросы:

1. Чем определялся выбор исследованных полиморфизмов в гене *MCM6* и почему в их число не был включен полиморфизм *-13910C>T*, достаточно широко распространенный в европейской популяции?
2. В чем заключается персонализация терапии по результатам генетического исследования?

Поставленные вопросы имеют дискуссионное значение и не умаляют достоинств диссертации.

### **Заключение**

Диссертация Гордеевой Ирины Григорьевны «Аллергия к белкам коровьего молока и лактазная недостаточность у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – разработан и оптимизирован алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности у детей, что позволило персонализировать диетотерапию детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания. Четко обозначенные и

обоснованные положения работы обладают научной и имеют важную для педиатрии научную и практическую значимость. Диссертация Гордеевой Ирины Григорьевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г. №101), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Гордеева Ирина Григорьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. - Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры госпитальной педиатрии №2  
педиатрического факультета федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



**Бельмер Сергей Викторович**

**Подпись д.м.н., профессора Бельмера С.В. заверяю.**



**Почтовый адрес учреждения:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования "Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1  
E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), <https://rsmu.ru/>  
Тел. +7 (495) 434-03-29, Факс: +7 (495) 434-61-29