

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующей кафедрой диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Сорвачевой Татьяны Николаевны на диссертационную работу Гордеевой Ирины Григорьевны «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

В последние годы наблюдается рост числа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) во всем мире. В качестве факторов, способствующих развитию заболевания рассматриваются: генетическая предрасположенность, нарушения состояния микробиоты, влияние факторов окружающей среды среди которых важная роль принадлежит изменениям стереотипа питания и образа жизни, увеличение оперативных родов- кесарево сечение, искусственное вскармливание, применение сахаросодержащих препаратов, пищевых добавок и антибиотиков, что влияет на микробное разнообразие и кишечный микробиом. Учитывая хроническое течение, тяжесть заболевания и взаимосвязь с алиментарным фактором разработка оптимальных диетологических подходов в комплексном лечении детей с ВЗК является чрезвычайно актуальной задачей. У данной категории пациентов часто имеет место недостаточность питания, обусловленная не адекватным поступлением пищевых веществ за счет уменьшения всасывательной поверхности слизистой оболочки из-за воспалительного процесса или резекции части кишечника; ферментативной недостаточности (мальдигестии и мальабсорбции), отсутствия аппетита или отказа от приема пищи из за болевого синдрома, возникающего после еды; повышенных потерь при диарее, повышенной энергетической потребности в связи с развитием системного воспаления; катаболической направленности процессов, которую



усиливает гиперпродукция провоспалительных цитокинов и длительная терапия кортикостероидами.

Изменения нутритивного статуса при с ВЗК могут наблюдаться как в дебюте заболевания и обострении, так и в стадии ремиссии. Традиционные рекомендации по диете при ВЗК носят очень длительный ограничительный характер, при этом должно обеспечиваться 120% рекомендуемой возрастной нормы, что нередко труднодостижимо. В соответствии с современными тенденциями, в том числе рекомендациями Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN, 2023) лечебное питание должно строиться с учетом возраста ребенка, фазы патологического процесса, характера функциональных и морфологических изменений кишечника. По мнению экспертов, в период ремиссии ВЗК нет необходимости в строгих ограничениях рациона питания, однако должна учитываться индивидуальная непереносимость продуктов. При этом расширение рациона в рамках индивидуальной диеты, в период ремиссии не должно вызывать у пациента обострения заболевания, способствовало бы поддержанию ремиссии и адекватному обеспечению необходимыми нутриентами. Реализация данных подходов возможна только при обоснованной элиминации отдельных продуктов, не приводящей к нутритивным рискам и недостаточности питания. В связи с этим выявление клинико-диагностических маркеров, отражающих наличие или отсутствие различных форм пищевой гиперчувствительности у пациентов с ВЗК, в том числе лактазной недостаточности и аллергии к белкам коровьего молока, что и явилось целью настоящей работы, позволит персонализировать диетотерапию, оптимизировать нутритивный статус, что безусловно является важным звеном в лечении ВЗК.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России определена частота гиполактазии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в стадии ремиссии или с низкой степенью активности с применением качественного экспресс-теста активности лактазы в биоптатах тонкой кишки.



Впервые на российской популяции пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника показана, выявляемая методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени ассоциация аллеля С и генотипа СС варианта с.-22018С>Т (rs182549) гена МСМ6 с лактазной недостаточностью у больных с ВЗК ( $p=0,004$ , ОШ=1,98 с 95% ДИ:1,24-3,16), а также установлено отсутствие ассоциации вариантов с.1917+329С>G (rs41525747) и с.1917+226G>А (rs145946881) гена МСМ6 при лактазной недостаточности.

Впервые разработан и валидирован структурированный опросник для скрининга пищевой аллергии у детей с ВЗК в период ремиссии или при низкой степени активности заболевания, который показал статистически значимую взаимосвязь ( $p<0,001$ ) наличия аллергии к белкам коровьего молока с баллами опросника (площадь под ROC-кривой  $0,819\pm 0,022$  с 95% ДИ: 0,776-0,862).

Впервые изучена частота и диагностическая значимость превышения референсных значений числа эозинофилов (10,3% случаев при БК и в 23,5% случаев при ЯК) и тучных клеток (37,9% больных с БК и 35,3% детей с ЯК) в биоптатах кишечника детей с ВЗК. Установлено, что превышение числа тучных клеток в слизистой оболочке кишки у детей с ВЗК ассоциируется с пищевой аллергией и/или другой коморбидной аллергической патологией.

Впервые разработаны клинико-диагностические алгоритмы выявления коморбидной ПА и лактазной недостаточности для обоснования персонализированных диетологических рекомендаций у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания.

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

Научные положения, сформулированные в работе, основаны на изучении репрезентативного объема клинического материала и медицинской документации. Диссертационная работа Гордеевой Ирины Григорьевны



выполнена на высоком методическом уровне в соответствии с общепринятыми этическими, научными подходами и принципами доказательной медицины. Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Объем выборки достаточный - 376 пациентов (176 детей с ВЗК (группа 1): 89 детей с болезнью Крона (подгруппа 1А) и 87 детей с язвенным колитом (подгруппа 1Б). Для валидации опросника – 100 пациентов с подтвержденной аллергией на белок коровьего молока (группа 2) и 100 детей без ВЗК и проявлений пищевой аллергии в анамнезе (группа 3). Использование современных методов обследования и статистический анализ полученных данных подтверждают обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

### **Научная и практическая значимость исследования**

Полученные результаты исследования свидетельствуют о высокой научной и практической значимости работы. В результате проведенного исследования установлено:

- Сочетание Lactose Intolerance quick test и определение генотипа полиморфного маркера rs182549 гена MCM6 позволяет улучшить диагностику гиполактазии и оптимизировать рекомендации по диетотерапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Показано совпадение в 93,8% случаев результатов качественного экспресс теста активности лактазы (LIQT) и водородного дыхательного теста с лактозой, который может быть проведен при неясных клинических данных для уточнения клинической переносимости лактозы.

- Для экономии материальных и временных ресурсов для определения генотипа полимеразного маркера с.-22018C>T (rs182549) гена MCM6 может быть выбран метод ПЦР в режиме реального времени. Сравнение результатов ПЦР в режиме реального времени и секвенирования по Сэнгеру, которое считается «золотым стандартом» для детектирования однонуклеотидных замен в геноме показало 100% специфичность обоих методов. Генетическое тестирование позволяет не только выявить предрасположенность к



гиполактазии у ребенка с ВЗК, но и прогнозировать формирование толерантности к лактозе и давать долгосрочные рекомендации по диете.

- Разработанный и валидированный опросник для скрининга пищевой аллергии у детей с ВЗК - эффективный и надежный подход для выявления первых симптомов пищевой аллергии в условиях клинической практики.
- Для оценки результатов эффективности безмолочной диеты и обоснования возможности расширения рациона за счет введения молочных продуктов эффективным подходом наряду с клиническими данными является мониторинг уровня кальпротектина кала.
- Персонализированные диетологические рекомендации с учетом разработанного алгоритма диагностики АБКМ у детей с ВЗК позволяют оптимизировать нутритивный статус детей с воспалительными заболеваниями кишечника в стадии ремиссии и с низкой степенью активности заболевания и повысить качество оказания медицинской помощи.

### **Оценка содержания и оформления работы**

Диссертация Гордеевой И.Г. построена по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием использованных материалов и методов исследования, 5 глав с описанием результатов собственного исследования, а также заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и 2 приложений. Работа изложена на 191 страницах, иллюстрирована 33 таблицами и 48 рисунками и 2 клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 218 источников, включающих 28 отечественных и 190 зарубежных.

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, включая 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, и получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных. В 2019 году диссертантке 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.

Качество оформления диссертационной работы высокое.

Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, цель и задачи работы, доказательства научной новизны и практической значимости результатов, описание личного вклада автора в выполнении диссертационного исследования, а также результаты апробации данных исследования.

Первая глава представляет собой структурированный обзор литературы, посвященный теме исследования – роли питания в патогенезе ВЗК у детей и его потенциал в профилактике и лечении заболевания.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы, использованные при написании работы, а также описан и иллюстрирован дизайн исследования.

В третьей главе дается клиническая характеристика детей с ВЗК, с детальным анализом показателей физического развития детей с болезнью Крона и язвенным колитом с наглядными графиками и рисунками.

В четвертой главе представлены результаты диагностики гиполактазии и анализа генотипов полиморфных маркеров *rs182549*, *rs145946881* и *rs41525747* гена *MCM6* у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Пятая глава содержит описание алгоритма и результатов диагностики пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации у детей с ВЗК и проведенный анализ анамнестических данных больных с ВЗК и детей из групп сравнения (2 и 3 групп) по данным структурированного опросника. С научной и практической точки зрения представляет интерес анализ раннего диетологического анамнеза и ранние симптомы, требующие дифференциального диагноза с АБКМ, что подтверждено результатами оценки чувствительности и специфичности анкеты-опросника.

В шестой главе проводится анализ результатов морфологического исследования биоптатов кишечника с наглядными рисунками и таблицами.

Седьмая глава посвящена персонализированной диетотерапии при пищевой аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Представлены клинические примеры.

Восьмая глава (заключение) содержит объективный разбор полученных результатов и их сравнение и обсуждение с данными литературы. На основании этого автор формулирует выводы и практические рекомендации своей диссертационной работы. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний в ходе анализа работы не возникло, но имеются вопросы к диссертанту.

#### **Вопросы:**

1. Полученные в работе результаты о распространенности лактазной недостаточности и особенно АБКМ у детей с ВЗК превышают представленные аналогичные данные в литературе. С чем Вы это связываете?
2. При достаточно высокой распространенности АБКМ, полученной в Вашем исследовании за счет каких продуктов Вам удавалось обеспечить необходимую энергетическую ценность рациона.
3. Какие смеси целесообразно рекомендовать при необходимости для нутритивной поддержки пациентам с ВЗК в период ремиссии и при низкой активности заболевания. И отличаются ли подходы при ЯК и БК.

#### **Заключение:**

Диссертация Гордеевой Ирины Григорьевны «Аллергия к белкам коровьего молока и лактазная недостаточность у детей с воспалительными заболеваниями кишечника» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение важной научной задачи педиатрии по оптимизации и персонализации диетотерапии детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания.



По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа 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 её автор Гордеева Ирина Григорьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. - «Педиатрия».

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук (3.1.21. – «Педиатрия»),  
заведующий кафедрой диетологии  
и нутрициологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России



**Сорвачева Татьяна Николаевна**

Подпись д.м.н. Т.Н. Сорвачевой «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
д.м.н., профессор



**Чеботарева Татьяна Александровна**

« *td* » \_\_\_\_\_ *10*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ДПО РМАНПО адрес: 125993. г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

телефон; +7 (495) 680-05-99

e-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)