



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор В.В.Бекезин

« 15 » VI 2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Калугиной Веры Геннадьевны на тему: «Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей», представленной к защите в Диссертационный совет 21.2.074.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология

Актуальность темы диссертационной работы

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) у детей является малоизученной проблемой в медицине, несмотря на повсеместное распространение и рост числа больных во всем мире. Длительность заболевания оказывает негативное влияние на качество жизни не только самого ребенка, но косвенно отражается на качестве жизни и социальной активности членов семьи, а так же накладывает финансовую нагрузку на систему здравоохранения страны. В настоящее время в лечении ХСК у детей используются алгоритмы, разработанные для взрослых пациентов. В силу этого, актуальность изучения эффективности терапевтических алгоритмов у детей с ХСК является несомненной. До этого времени в Российской Федерации не было проведено долгосрочных исследований у детей, посвященных анализу всех используемых методов терапии ХСК, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В РФ разрешен к применению препарат единственный ГИБП-омализумаб. Имеющиеся в литературе единичные работы по изучению ХСК у детей носят разрозненный характер и не дают представления об особенностях течения данного заболевания с учетом возраста пациента, долгосрочном эффекте препарата, не определены предикторы персонифицированной терапии.

Таким образом, актуальность проведения в Российской Федерации комплексного исследования, имеющего своей целью оптимизировать подходы к ведению пациентов детского возраста с ХСК на основе научно обоснованного анализа разных стратегий терапии, выявление биомаркеров тяжелого течения заболевания и обоснованного выбора персонализированной терапии, разработка критериев прогноза эффективности применения омализумаба при тяжелой форме ХСК, не вызывает сомнений.

Соответствие темы диссертации научным специальностям

Тема диссертационного исследования посвящена изучению клинических проявлений и патогенетически значимых изменений иммунологических параметров у детей с ХСК. В диссертации приведены детальные клинические исследования особенностей течения ХСК у детей разных возрастов, использованы основные лабораторно-инструментальные методы и методы анкетирования оценки качества жизни и степени тяжести ХСК. Изучение параметров адаптивного и врожденного иммунитета у детей с ХСК проведено с использованием современных иммунологических методов. В частности, проведено исследование сыворотки крови детей с определением уровня аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе, содержание IgA, M, G, E, а также C3 /C4 компонентов комплемента, антинуклеарных антител. Выявлены фенотипические критерии тяжелого течения заболевания. Проведен анализ клинико-иммунологических биомаркеров эффективности и безопасности применения ГИБП (омализумаба) у детей старше 12 лет с тяжелой формой ХСК, а также разработаны предикторы ответа на терапию омализумабом. Комплексное долгосрочное наблюдение за детьми с ХСК, получавшими различные виды терапии, позволило разработать алгоритм ведения пациентов детского возраста с ХСК, что соответствует медицинским специальностям 3.1.21 – Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология

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

Впервые проведен сравнительный анализ различных стратегий терапии ХСК у детей, выявлены клинические и иммунологические предикторы тяжелого течения заболевания. Впервые в РФ разработан алгоритм применения ГИБП у детей старше 12 лет.

Представленные результаты получены на основе репрезентативного клинического материала. Автор проанализировал медицинскую документацию за 2014-2017 г.г., включавшую 5320 документов с целью выявить пациентов с ХСК. На основе анализа было отобрано 59 детей в возрасте от 2х до 17 лет с ХСК. Из указанной когорты детей автор выделил 18 детей в возрасте 12-17 лет, которые составили основную группу. В группу сравнения вошел 41 ребенок с ХСК в возрасте 2-17 лет. Детям основной группы (окончательно вошли в исследование 17 детей) проводилось лечение с применением омализумаба в дозе 300 мг п/к 1 раз в 4 недели в течение 6 мес.

Из 41 пациента группы сравнения была выделена подгруппа, статистически сравнимая с основной группой по возрасту и степени тяжести ХСК (17 детей), в которой дети получали стандартную терапию АГП2 в терапевтической либо увеличенной дозе, в т.ч. в сочетании с циклоспорином или коротким курсом ГКС. Таким образом, автором было проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование в двух независимо сформированных выборках детей старше 12 лет с тяжелой формой ХСК (индекс тяжести ИАК ≥ 16). Все лабораторные исследования, в том числе, иммунологические, автор проводил на современном уровне с применением адекватных методов. Дизайн исследования в полной мере соответствует целям и задачам исследования. Полнота выборки пациентов детского возраста соответствует распространению этого заболевания у детей. В результате проведенных исследований автор сформулировал ряд важных научных положений, подтвержденных выводами. В частности, выделены фенотипические параметры тяжести заболевания у детей, включающие иммунологические критерии – низкий уровень общего IgE , антитела к ТПО и ТГ, а также другие лабораторные показатели и клинический критерий активности –ИАК7. Выявлены клинические и иммунологические предикторы ответа на лечение омализумабом. Более того, автор впервые оценил долгосрочные перспективы использования разных стратегий терапии ХСК у детей , включая применение омализумаба. Автор впервые в РФ провел анализ эффективности и оценку безопасности ГИБП у детей старше 12 лет и привел научно обоснованные доказательства эффективности и безопасности применения омализумаба у детей старше 12 лет. Прогнозирование рецидивов ХСК после применения ГИБП на основе искусственного интеллекта вносит вклад в лечение ХСК у детей. Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием ряда критериев, в частности, критерия Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, Краскелла-Уоллина, Пирсона, точный критерий Фишера, Вилкоксона, тест Мак-Немора, критерий Спирмена. Для задач прогнозирования и анализа риска обострений ХСК использован язык программирования Python. Все использованные автором методы статистического анализа адекватны поставленным в исследовании цели и задачам.

Таким образом, полученные автором результаты основаны на изучении достаточного объема клинических и лабораторных исследований с применением современных методов анализа и обработки полученных данных, что обеспечивает обоснованность выводов и рекомендаций.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Впервые в РФ проведено исследование, включавшее все виды терапии ХСК у детей, в т.ч. с использованием ГИБП. Исследование носило долгосрочный характер и позволило оценить как «быстрые» эффекты терапии, так и отдаленные результаты, выявить триггеры рецидивов заболевания. Автор разработал и детально обосновал алгоритм оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с ХСК.

Диссертационная работа имеет несомненную значимость как для науки, так и для практики здравоохранения. Так, впервые в детской популяции в РФ охарактеризованы фенотипические признаки тяжелого течения ХСК, которые, как оказалось, частично соответствуют данным по взрослым пациентам. Полученный автором факт в определенной мере подтверждает единые патогенетические особенности ХСК у детей и взрослых, и следовательно, дает основание применять соответствующие тактики лечения. Крайне важным представляется изученная автором стратегия лечения тяжелых форм ХСК. Автор детально рассмотрел этот вопрос как с клинических, так и с лабораторных позиций. Работа выполнена с использованием современных методов лабораторного анализа, которые являются актуальными для пациентов с ХСК; в частности, D-димер, АТ-ТПО, АТ-ТГ, общий IgE, оценка содержания эозинофилов и базофилов в периферической крови. Избранные автором иммунологические лабораторные методы не случайны, так как соответствуют патогенетическим исследованиям у больных с ХСК и являются на сегодняшний день основными биомаркерами заболевания у взрослых. Дополнительно автором изучена сенсibilизация детей исследуемых групп. Анализ биомаркеров ХСК у детей основной группы позволил автору сделать вывод о том, что критерием тяжести является низкий уровень общего IgE, что в свою очередь, позволит в клинической практике ориентироваться на данный критерий при назначении терапии омализумабом. Выделенные автором клинико-иммунологические критерии риска обострения ХСК после проведения терапии ГИБП, являются крайне важными для практического здравоохранения. Более того, автором с использованием искусственного интеллекта, впервые разработана и предложена для практического использования модель прогнозирования ответа на терапию омализумабом и вероятности рецидива заболевания.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертация построена по традиционной схеме оформления научных публикаций и включает следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, результатов исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список.

Общий объем диссертации составляет 133 страницы машинописного текста, работа иллюстрирована 9 таблицами, 23 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы включает 133 источника, из них-119 зарубежных.

Обзор литературы состоит из 6 подглав. В первой подглаве автор дает информацию об эпидемиологии ХСК, отмечая что у детей до 18 лет она составляет в среднем 1,4%. Подчеркивается, что в доступных источниках в РФ данных о распространенности ХСК не обнаружено. В следующих подглавах автор подробно рассматривает этиопатогенез ХСК. Оценивая методы диагностики ХСК, подчеркивая, что для пациентов детского возраста не разработаны биомаркеры фенотипов и предикторы ответа на разные виды

терапии. В подглаве , посвященной лечению ХСК, автор подробно рассматривает применение омализумаба и справедливо подчеркивает, что в единичных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях участвовало от 5 до 10 пациентов младше 18 лет, в исследовании III фазы ASTERIA из 319 пациентов лишь 18 были младше 18 лет. Применение АГП, циклоспорина, ГКС и других методов свидетельствует об отсутствии у врачей приверженности к единой тактике терапии ХСК у детей. В подглаве , в которой автор описывает биомаркеры ХСК , подчеркивается значимость у взрослых пациентов ряда иммунологических показателей . В детской практике еще предстоит доказать их чувствительность. В шестой подглаве обзора автор описывает имеющиеся на сегодняшний день опросники по качеству жизни пациентов с ХСК, и подростков в частности.

Данный раздел диссертации как по объему, так и по сути, в целом отражает цель и задачи исследования.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» автором подробно описан дизайн исследования, в необходимом объеме представлены критерии включения, описание проводимых методов исследования и статистической обработки полученных данных. Материалы и методы можно характеризовать как современные и адекватные поставленным задачам.

Глава 3 - «Характеристика пациентов» . В ней подробно описаны дети основной группы и групп сравнения (II и IIIA). Дано описание демографических показателей, коморбидные заболевания, возраст на момент дебюта симптомов ($11\text{лет}\pm 4$ года), наследственная отягощенность по аллергии, сопутствующие аллергические болезни, профиль сенсибилизации к основным группам аллергенов, проведена оценка иммунологических, биохимических параметров, определены биомаркеры и распределение сочетаний биомаркеров. Дается графическая модель Гаусса по оценке взаимосвязи клинико-лабораторных параметров пациентов и заключение о наличии клинико-лабораторных маркеров тяжелого течения ХСК. Формирование групп и подгрупп проведено корректно.

В главе 4 представлены результаты собственных исследований. В соответствии с целью и задачами исследования автор проводит сравнительный анализ стандартной терапии ХСК и лечения с добавлением ГИБП (омализумаба) у детей в основной группе и группе сравнения. Детально описаны результаты долгосрочного динамического наблюдения эффективности и безопасности омализумаба у 17 подростков в течение 6 мес. лечения, а также последующего наблюдения вплоть до 36 мес. от начала исследования. Установлено, что включение омализумаба в лечение тяжелых форм ХСК в 76% случаев приводит к ремиссии заболевания через 6 мес, в то время как в группе сравнения полной ремиссии не удалось достичь ни в одном случае. Долгосрочный положительный эффект лечения в основной группе был достигнут в 53% случаев, тогда как в группе сравнения лишь в 29% случаев. В этой главе автор приводит результаты анализа фенотипических маркеров и предикторов эффективности омализумаба у детей. На основании построения графической модели Гаусса были выявлены клинические, анамнестические и

иммунологические показатели, являющиеся фенотипическими маркерами тяжести ХСК и высокого риска обострений. К ним относятся наследственная отягощенность по хронической крапивнице по линии матери, «медленный» ответ на лечение омализумабом, высокий ИАК7, наличие индуцированной крапивницы. Основным иммунологическим биомаркером тяжелого течения ХСК у детей явился уровень общего IgE. Применение методов искусственного интеллекта позволило построить дискриминантную модель прогнозирования ответа на терапию ГИБП на основе 3-х признаков: D-димер, АТ-ТГ, ТТГ. Точность модели исследования соответствует 94%. В данной главе приведены результаты исследования безопасности омализумаба и качества жизни пациентов, получавших омализумаб.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования рекомендуется использовать в РФ на этапах оказания первичной медико-санитарной и первичной специализированной медико-санитарной помощи детям с крапивницей. Разработанный автором алгоритм ведения детей с ХСК в зависимости от фенотипа заболевания позволяет оптимизировать необходимый лабораторный контроль заболевания и прогнозировать эффект терапии с применением ГИБП. Выводы адекватно отражают основные задачи проведенного исследования.

Результаты исследования могут быть использованы в РФ при составлении формуляров для врачей, оказывающих помощь детям с ХСК.

Полнота опубликования основных результатов, соответствие автореферата содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 8 работ, из которых 5 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 – в зарубежных научных изданиях, входящих в базу данных SCOPUS. Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний и вопросов по выполненной Калугиной В.Г. диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Калугиной Веры Геннадьевны «Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи оптимизации лечения ХСК у пациентов детского возраста.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований,

теоретической и научно-практической значимости, полноте опубликования результатов работы в рецензируемых научных изданиях диссертация полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Правительством Российской Федерации №842 от 24.09. 2013 г. (в редакции постановления Правительства от 20.03.2021г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Калугина В.Г., заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 45 от 11.11.2022г.)

Заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ доктор медицинских наук, профессор

Мешкова Раиса Яковлевна

Шифр специальности 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология
Адрес: 214018, Российская Федерация, г. Смоленск, ул. Крупской 28
Тел. +79107895339 E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

Подпись Мешковой Р.Я. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ кандидат медицинских наук, доцент

Петров Владимир Сергеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 214019, г.Смоленск, ул. Крупской, 28
Тел: +7(4812) 55-02-75
E-mail: adm@smolgm.ru





Министерство здравоохранения
Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

«Смоленский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

Крупской ул., д. 28, Смоленск, 214019

тел.: (4812) 55-02-75; факс: 52-01-51

e-mail: adm@smolgmu.ru; http://www.smolgmu.ru

ОКПО 01963522, ОГРН 1026701435848,

ИНН/КПП 6731001113/673101001

В диссертационный совет 21.2.074.02
при Федеральном государственном
бюджетном образовательном
учреждении высшего образования

«Уральский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(620028, г.Екатеринбург, ул.Репина, д.3)

В аттестационное дело Калугиной В.Г.

17.11.2022

№ 01-29-1461

на №

от

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Полное наименование: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Козлов Роман Сергеевич Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Ректор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	Бекезин Владимир Владимирович Доктор медицинских наук, профессор 14.00.09 – Педиатрия Проректор по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Мешкова Раиса Яковлевна Доктор медицинских наук, профессор Заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<p>"Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Роль витамина D в патогенезе хронической спонтанной крапивницы / Витчук А.В., Мешкова Р.Я., Ковригина Н.В. [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т.14, №1. – С.27-29. 2. Клиническая эффективность витамина D в комплексной терапии больных с различной степенью активности хронической спонтанной крапивницы / Витчук А.В., Ковригина Н.В., Аксенова С.А., Мешкова Р.Я. [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С.126-131. 3. Клинико-патогенетическая роль рецепторов к комплементу у больных хронической спонтанной крапивницей / Мешкова Р.Я., Витчук А.В., Аксенова С.А., Ковригина Н.В. // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т.27, №3. – С.3-6. 4. Влияние гиповитаминоза D на активность хронической спонтанной крапивницы / Витчук А.В., Аксенова С.А., Ковригина Н.В., Мешкова Р.Я.[и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т.16, №1. – С.53-58. 5. Клинические особенности холодовой крапивницы в зависимости от гендерных различий / Ковригина Н.В., Аксенова С.А., Витчук А.В., Мешкова Р.Я // Российский аллергологический журнал. – 2020. – Т.18, №5. – С.19. 6. Потенциальная роль крапивницы у детей младшего школьного возраста с пищевой аллергией / Мешкова Р.Я., Легонькова Т.И., Очкуренко А.Е. // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – Т.17, №4. – С.66-74. 7. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria / Maurer M., Giménez-Arnau A.M., Sussman G. ...R.Meshkova,et al. // The New England journal of medicine. – 2019, v.381, №14, P.1312-1332. 8. Cold urticaria what we know and what we do not know / N. Maltseva, E. Borzova,..R. Meshkova et al. // Allergy. – 2020, v.76, №4, P.1077-1094. 9. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria / E. Kocatürk, A. Salman, I. Cherrez-Ojeda ,. ..R.Meshkova,et al // Allergy. – 2020, v.76, №3, P.816-830. 10. Treating chronic urticaria refractory to H1-antihistamines in Russia: data from the AWARE study / Inna Danilycheva, Alexander Emelyanov, Raisa Meshkova et al. // Advances in Dermatology and Allergology. – 2022, v.39, №3, P.509-516. 11. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: results from the COLD-CE study / Bizjak M., Kosnik M.,
---	--

	<p>Dinevski D. ... Meshkova R. et al. // Allergy. – 2022, v.77, №7, P.2185-2199.</p> <p>12. Adrenaline autoinjector is underprescribed in typical cold urticaria patients / Bizjak M., Kosnik M., Dinevski D.,...Meshkova R. et al. // Allergy. – 2022, v.77, №7, P.2224-2229.</p> <p>13. The International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria / T. Zuberbier, A.H. Abdul Latiff, M. Abuzakouk, ...R.Meshkova et al. // Allergy. – 2022, v.77, №3, P.734-766.</p>
--	--

Адрес ведущей организации

Индекс	214019
Объект	ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России
Город	Смоленск
Улица	ул. Крупской
Дом	д. 28
Телефон	+7 (481) 255 02 75
e-mail	adm@smolgmu.ru
Web-сайт	smolgmu.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 №662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Доктор медицинских наук,
проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России

 Бекезин Владимир Владимирович

Подпись доктора медицинских наук Бекезина Владимира Владимировича подтверждаю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России



Петров Владимир Сергеевич

«15» ноября 2022 г.