

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры детских болезней Клинического Института Детского Здоровья им Н.Ф. Филатова Федерального Государственного Автономного образовательного учреждения Высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), доктора медицинских наук, Кудрявцевой Аси Валерьевны на диссертационную работу Калугиной Веры Геннадьевны «Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Актуальность работы

Улучшение оказания медицинской помощи и повышение качества жизни пациентов – основные приоритеты современной системы здравоохранения. Хроническая спонтанная крапивница – заболевание, значительно изменяющее качество жизни не только пациента, но и всей его семьи. Несмотря на наличие современных руководств и согласительных документов, нередко достичь контроля над течением заболевания не удастся. Ведение детей с тяжелыми формами хронической крапивницы представляет собой сложную междисциплинарную проблему. В педиатрической практике крайне мало исследований по эффективности и безопасности третьей линии терапии хронической спонтанной крапивницы генно-инженерным биологическим препаратом, омализумабом, который назначается в случаях, когда не удастся контролировать течение болезни высокими дозами антигистаминных лекарственных средств. Нет достаточного числа данных по клиническим и лабораторным предикторам эффективности данного вида лечения у детей. В России опубликованы лишь отдельные клинические случаи применения омализумаба в педиатрической практике.

Учитывая все вышеизложенное, необходимо было изучить эффективность и безопасность применения омализумаба у детей с хронической спонтанной крапивницей в сравнении с изолированным применением высоких доз антигистаминных препаратов 2-го поколения, определить эффективность данной терапии в долгосрочной перспективе и выделить биомаркеры-предикторы ответа на лечение и рецидива болезни для данной категории пациентов.

Исходя из вышеизложенного, важность научного исследования, проводимого диссертантом, его актуальность с научной и практической точки зрения не подлежит сомнению.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Цель и задачи в диссертационной работе четко сформулированы и логичны. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Научные положения, выводы, практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, обоснованы адекватно поставленными задачами, логичным и последовательным дизайном с применением современных методов и достаточного объёма клинико-иммунологических исследований. Статистическая обработка результатов проведена адекватно с использованием современных методов медицинской статистики.

Публикации по теме диссертации

Основные положения диссертации прошли широкое обсуждение на конференциях различного уровня, опубликовано 8 работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, 3 – в зарубежных журналах с высоким импакт-фактором.

Научная новизна исследования, полученных результатов выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Калугиной ВГ впервые были изучены фенотипические характеристики хронической спонтанной крапивницы у подростков. Выявлены предикторы тяжелого течения ХСК и биомаркеры эффективности различных видов терапии в группе пациентов детского возраста с ХСК, определены предикторы рецидива болезни в отдаленном периоде, описана вероятность спонтанной ремиссии ХСК. Среди ключевых фенотипических параметров тяжелого течения ХСК были отмечены отягощенная наследственность по хронической крапивнице (особенно по материнской линии), повторные госпитализации по поводу обострений текущей ХСК, наличие одного или нескольких лабораторных показателей, среди которых ведущее значение имели низкий уровень общего IgE, наличие базопении, эозинопении, АТ к ТПО и ТГ,

повышение D-димера и ТТГ, а также высокого исходного уровня активности болезни – ИАК7.

В данном исследовании впервые в РФ проанализированы параметры эффективности и долгосрочного прогноза эффективности и безопасность терапии с применением омализумаба в группе подростков с ХСК. С помощью искусственного интеллекта впервые для пациентов детского возраста создана модель прогноза ответа на терапию ГИБП и определена вероятность наступления рецидива болезни. В модели были использованы доступные лабораторные показатели; был разработан алгоритм ведения пациентов с ХСК.

Значимость для науки и практики, сформулированных в диссертации

В ходе проведенного исследования разработан алгоритм ведения пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей, который позволяет, основываясь на простых анамнестических и лабораторных данных, выбирать ту или иную стратегию терапии в каждом конкретном случае. Разработанная дискриминантная модель прогнозирования ответа на терапию омализумабом у детей с хронической спонтанной крапивницей, включающая доступные лабораторные показатели, позволяет использовать, ее в качестве дополнительного инструмента, в рутинной практике врачей педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов для персонализированного подхода к ведению детей с данной патологией.

Выявленные в ходе исследования клинические и лабораторные биомаркеры-предикторы рецидива болезни после 6-месячного курса омализумаба позволяют оптимизировать длительность применения омализумаба, что является крайне важным с экономической точки зрения для системы здравоохранения.

Личный вклад автора подтверждается участием на всех этапах диссертационного исследования, включая планирование, анализ научной литературы, непосредственное наблюдение пациентов с хронической спонтанной крапивницей, анкетирование, сбор и анализ материала, статистическую обработку данных, интерпретацию результатов, формулирование выводов и рекомендаций.

Оценка содержания диссертации и оформления работы

Диссертация Калугиной В.Г. написана по общему плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с результатами собственного исследования, обсуждения результатов, выводов, заключения. Диссертация изложена на 133 страницах, содержит 9 таблиц, 23 рисунка.

В первой главе диссертации обзор литературы в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертационной работы. Представлены результаты об эпидемиологии, этиопатогенезе, основных принципах терапии хронической спонтанной крапивницы, а также научные данные об оценке качества жизни, эффективности применения омализумаба у взрослых пациентов с хронической спонтанной крапивницей в разных странах и в РФ. Обращено внимание на гетерогенность хронической крапивницы и сложность в проведении прогностических исследований течения и эффективности терапии у взрослых. Крайне мало опубликовано работ, изучающих биомаркеры тяжести течения, оценки потребности больных с ХСК в терапии и ее эффективности у детей. С одной стороны, врач встречается в педиатрической популяции с небольшим числом пациентов с хроническими формами спонтанной крапивницы, тем более с сочетанием спонтанной и индуцированной формами заболевания, с другой стороны, число пациентов с неконтролируемым течением болезни постоянно растет, что требует пересмотра тактики их ведения и расширения возможностей терапевтического вмешательства.

Во второй главе диссертации (материалы и методы) представлен дизайн исследования, описаны критерии включения и исключения пациентов, подробно описаны все использованные методы их обследования. Из 5320 историй болезни было отобрано 59 случаев хронической крапивницы, среди которых в дальнейшем 41 пациент получали стандартную терапию и 18 - лечение омализумабом, один подросток в дальнейшем из этой группы был исключен. В группу сравнения в дальнейшем было отобрано 17 больных из 41 пациента соответствующего возраста и тяжести болезни для оценки особенностей течения и эффективности лечения ХСК в основной группе. Небольшое число больных было обусловлено редкими случаями регистрации хронических форм крапивницы у детей. Продолжительность наблюдения составила 36 месяцев. Методы обследования больных современны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В третьей главе представлена характеристика пациентов: сопутствующая аллергическая патология, наследственный анамнез по аллергическим болезням, объём получаемой терапии и частота госпитализаций по поводу обострений заболевания, проанализированы ключевые лабораторные показатели. Проведен достаточно глубокий анализ клинических проявлений болезни, данных обследования, который показал гетерогенную природу ХСК.

Обращено внимание на то, что тяжелое течение ХСК связано с низким уровнем общего IgE, эозино- и базопенией, в некоторых случаях с течением фоновых болезней, таких как аутоиммунный тиреоидит. Характеристика группы детей, в терапии которых использовали омализумаб обнаруживала более тяжелое течение ХСК с более длительным периодом рецидивов заболевания и потребности в назначении глюкокортикостероидов. Сенсibilизация к различным группам аллергенов наблюдалась чаще в группе детей, получающих в дальнейшем ГИБП, при этом, не было определено влияния сопутствующей аллергической патологии на течение основного заболевания ни в одной из групп наблюдения.

Четвертая глава содержит сведения о сравнительной оценке эффективности различных стратегий терапии, включая применение генно-инженерного биологического препарата, проанализирована динамика качества жизни, представлена разработанная модель прогнозирования ответа на терапию омализумабом у детей с хронической спонтанной крапивницей.

Описаны клинические примеры наблюдения пациентов с различными фенотипами хронической спонтанной крапивницы, которые получали терапию омализумабом в дополнение к антигистаминным препаратам.

Отмечено, что группы больных, получающих ГИБП и без такой терапии были сопоставимы по индексу ИАК7 и уровню общего IgE. Добавление омализумаба к стандартной терапии у детей с ХСК позволяло быстрее, чем в группе сравнения, достигать ремиссии болезни: уже через 4 недели в 8 раз снижалась активность болезни по ИАК7 - с 16 [16; 18] до 2 [0; 3,5] баллов ($p=0,003$). Динамическое наблюдение и анализ отдаленных результатов показали, что у пациентов, которым был проведен курс ГИБП, даже спустя 36 месяцев сохранялся контроль над симптомами ХСК, течение заболевания модифицировалось в более легкую форму в сравнении с активностью проявлений ХСК до начала лечения.

При этом, были пациенты, которым терапия не помогала. При анализе особенностей данной группы больных были обнаружены фенотипические маркеры тяжелого течения и высокого риска обострения болезни: отягощенная наследственность по хронической крапивнице по материнской линии, поздний (медленный) ответ на терапию омализумабом, сочетание ХСК с хронической индуцированной крапивницей, высокая активность болезни. Обратная взаимосвязь уровня общего IgE и активности болезни как исходно, так и через 36 месяцев наблюдения, свидетельствовала о возможном включении показателя уровня общего IgE в качестве биомаркера тяжелого течения ХСК.

Через 6 мес наблюдения в группе сравнения ни у одного пациента не было зафиксировано ремиссии. Показатель ИАК7 оставался практически на прежнем уровне - 13 [10; 16] баллов, пациенты продолжали получать весь назначенный объём терапии.

В настоящем исследовании пациентам было проведено 102 введения омализумаба (204 подкожные инъекции). Нежелательных реакций, связанных с его введением, зафиксировано не было. Применения ГИБП у подростков показало свою безопасность и хорошую переносимость. Было подтверждено улучшение качества жизни пациентов.

В обсуждении и заключении автор резюмирует данные собственных исследований, сопоставляет их с данными литературы. Автором сформулировано 8 логичных выводов, полностью соответствующих цели и задачам работы и отражающих её основные положения.

Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Автореферат построен по традиционному плану и отражает основное содержание диссертации. Результаты исследования имеют важное научное и практическое значение для аллергологии и иммунологии, педиатрии, дерматологии.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат структурирован, отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

В ходе дискуссии возникли вопросы, которые не снижают практического значения диссертационного исследования:

1. Известно, что ХСК крайне редко связана с влиянием на ее течение сопутствующей аллергической патологии. В Вашем исследовании детей с аллергическими болезнями было около 40%. Насколько аллергия влияла на течение ХСК?
2. Могли бы Вы назвать маркеры эффективности лечения омализумабом подростков с ХСК. Насколько на старте терапии ГИБП врач может понять потребуется ли пациенту короткий период лечения в 3 инъекции или больной не ответит на все 6.
3. Если есть биомаркеры позднего ответа на терапию омализумаба, стоит ли таких пациентов перевести на лечение циклоспорином сразу?
4. Какой показатель качества жизни был у больных, не получающих терапию ГИБП? Известно, что ХСК у детей в отличие от взрослых, протекает без явных

субъективных ощущений, которые могли бы тревожить ребенка. Была ли разница в полученных данных в двух изучаемых группах?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Калугиной Веры Геннадьевны на тему «Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН Вишневой Е.А. и кандидата медицинских наук Левиной Ю.Г. является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – оптимизации ведения детей с хронической спонтанной крапивницей на основании сравнения эффективности различных стратегий терапии, где было показано, что применение омализумаба приводит к быстрому купированию симптомов болезни у большинства пациентов в условиях реальной клинической практики, а также улучшению их качества жизни.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013г. №842, а ее автор Калугина Вера Геннадьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры детских болезней КИДЗ им Н.Ф.Филатова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)

Кудрявцева Ася Валерьевна

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 (499) 248-53-83, e-mail: expedition@sechenov.ru,
сайт: <https://www.sechenov.ru>



Сведения об официальном оппоненте Кудрявцевой Асе Валерьевне

по диссертации Калугиной Веры Геннадьевны на тему: «Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей» по специальностям: 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология

Фамилия, имя, отчество	Кудрявцева Ася Валерьевна
Ученая степень	доктор медицинских наук
Отрасль науки	медицинские науки
Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.08 Педиатрия 14.03.09 – Клиническая иммунология и аллергология
Ученое звание	доцент
Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра детских болезней КИДЗ им Н.Ф.Филатова, профессор
Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 Тел.: +7 (499) 248-53-83, e-mail: expedition@sechenov.ru , сайт: https://www.sechenov.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<p>1. Кудрявцева, А.В. Крапивница у детей: сравнение российских и международных рекомендаций по лечению / А.В. Кудрявцева, В.А. Соболева, С.В. Лёгкий // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2021. – № 1 (74). – С. 28-36.</p> <p>2. Тактика лечения крапивницы у детей в России / А.В. Кудрявцева, А.Ю. Нуртазина М.Д. Великорецкая [et al.] // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 36-45.</p> <p>3. Ассоциация полиморфизма гена NOS3 с риском развития атопического дерматита у детей / О.А. Свитиц, А.В. Кудрявцева, Е.С. Слюсарева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170. – № 12. – С. 778-782.</p> <p>4. Атопический дерматит и пищевая аллергия: особенности ведения больных в России и других странах (Европы, США и Японии), школа атопического дерматита как основа успешного лечения детей / А.В. Кудрявцева, Р. Пакалне, Е. Рыжий [и др.] // Педиатрия.</p>

Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 4. – С. 173-180.

5. Кудрявцева, А.В. Крапивница у детей: патогенетические механизмы и возможности современной терапии / А.В. Кудрявцева, К.А. Нескородова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 2. – С. 73-82.

6. Management of chronic childhood urticaria in Russia / A.V. Kudryavtseva, A.U.Nurtazina, M.D. Velikoretskaya [et al.] // Allergy. – 2021. – Т. 76. – № S110. – С. 410.

7. Kudryavtseva, A.V. Urticaria in children and adolescents: an updated review of the pathogenesis and management / A.V. Kudryavtseva, K.A. Neskorodova, P. Staubach // Pediatric Allergy and Immunology. – 2019. – Т. 30. – № 1. – С. 17-24.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

доктор медицинских наук, профессор
кафедры детских болезней КИДЗ им Н.Ф.Филатова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
университет)

/Кудрявцева Ася Валерьевна/



ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Скороходкиной Олеси Валерьевны на диссертационную работу Калугиной Веры Геннадьевны «Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Актуальность работы

По данным международных исследований, аллергические заболевания в патологии детского возраста занимают одно из ведущих мест. Распространенность хронической спонтанной крапивницы (ХСК) среди детей до 18 лет составляет в среднем 1,4% и, несмотря на то, что заболевание в структуре аллергических болезней детского возраста занимает не столь значимое место, оно оказывает существенное влияние на качество жизни самих пациентов и членов их семей. Кроме того, ХСК составляет существенное бремя и для системы здравоохранения, требуя в большинстве случаев длительного лечения с применением, в том числе, и дорогостоящих препаратов. Следует отметить, что за последнее десятилетие отмечается рост числа больных ХСК в 2-10 раз. При этом в предыдущих исследованиях было показано, что качество жизни взрослых пациентов с ХСК значительно снижено и сопоставимо с качеством жизни больных с ишемической болезнью сердца. В тоже время количество работ по исследованию качества жизни у детей с ХСК крайне ограничено. В связи с этим проведенное автором исследование в этом направлении является весьма актуальным и своевременным. Совершенно очевидно, что ранняя диагностика, адекватная оценка степени тяжести ХСК с последующим назначением индивидуально-обоснованного эффективного лечения во многом позволили бы улучшить прогноз заболевания в целом, а значит улучшить и качество жизни этих пациентов.

В настоящее время современные зарубежные и отечественные согласительные документы регламентируют диагностический алгоритм ХСК. Однако остается до конца не ясной значимость отдельных клинико-лабораторных изменений, их связь с тяжестью течения болезни, а также ответом на терапию

особенно у детей. При этом известно, что целью терапии ХСК является достижение полного контроля заболевания. В ранее проведенных исследованиях приводится целый ряд клинико-лабораторных маркеров фенотипа тяжелой ХСК у взрослых, в то же время исследований, направленных на поиск предикторов тяжести течения ХСК у детей в настоящее время крайне мало, а это позволило бы выделить наиболее сложную группу пациентов детского возраста, требующую особого внимания со стороны как педиатра, так и аллерголога.

Важно отметить, что к настоящему моменту достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза ХСК, в основе которого может лежать аутоиммунная реакция I типа с образованием аутореактивных IgE антител или аутоиммунная реакция IIb типа, связанная с формированием аутореактивных IgG, которые в конечном итоге приводят к дегрануляции тучных клеток. Понимание основ патогенеза заболевания позволяет персонафицировано подойти к выбору средств патогенетической терапии заболевания. В тоже время согласительные документы (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO), актуальные отечественные клинические рекомендации предлагают универсальный ступенчатый подход назначения лекарственных препаратов от блокаторов H1-гистаминовых рецепторов второго поколения в стандартных дозах к увеличенным дозам, до назначения Омализумаба или циклоспорина не зависимо от патогенетических вариантов ХСК. И если у взрослых в ходе проведенных исследований были выделены определенные предикторы быстрого и полного ответа на омализумаб, то в детской практике подобных исследований, особенно проведенных в Российской Федерации, явно не достаточно.

Таким образом, создание современного алгоритма ведения пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей, является весьма актуальным и позволит оптимизировать диагностику заболевания, а также на основе персонафицированного подхода к терапии ХСК, включающего прогнозирование ответа на лечение в зависимости от фенотипа заболевания повысить эффективность терапии указанной патологии. В связи с этим актуальность исследования, проведенного Калугиной В.Г., не вызывает сомнения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе

В диссертационной работе Калугиной В.Г. применены современные методики научного исследования. Автором корректно сформулирована цель, в соответствии с которой логично и обоснованно поставлены актуальные задачи.

Достоверность результатов работы базируется на последовательно разработанном дизайне, современном комплексе клинико-лабораторных исследований, примененных методах оценки эффективности различных подходов к лечению пациентов. Все это свидетельствует о высоком уровне компетентности автора в предмете исследования и обоснованности сформулированных в работе научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения диссертации доложены на научных конференциях, в том числе международных. По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, 3 – в зарубежной литературе, входящей в базу данных SCOPUS.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовательской работе автором впервые изучены фенотипические характеристики хронической спонтанной крапивницы у подростков, выявлены предикторы тяжелого течения заболевания. Длительное наблюдение пациентов с ХСК (36мес.) позволило проследить как естественное течение заболевания, так и динамику симптомов ХСК на фоне применения различных вариантов патогенетической терапии. Так, в результате проведенных исследований были определены предикторы рецидива ХСК в отдаленном периоде, описана вероятность спонтанной ремиссии ХСК. Кроме того, автором обозначены биомаркеры эффективности различных вариантов терапии в группе пациентов детского возраста с ХСК, а также впервые проанализированы долгосрочные результаты различных стратегий терапии ХСК у детей.

Особое внимание в работе уделено детальному анализу эффективности и безопасности терапии с применением омализумаба в группе подростков с ХСК.

Показано, что данный ГИБП эффективен у 76% пациентов старше 12 лет, получивших минимальный курс терапии – 6 месяцев. Отмечен высокий профиль безопасности препарата в группе пациентов с хронической крапивницей. Выявлены неоспоримые преимущества данного препарата перед стандартной терапией ХСК у детей – более быстрое достижение контроля над болезнью, модифицирование течения патологического процесса и улучшение качества жизни. Важно отметить, что подобный анализ в Российской Федерации проведен впервые. Установлено, что после проведенного 6-месячного курса терапии омализумабом, активность болезни через 36 мес наблюдения была ниже в группе пациентов, получавших данный ГИБП. Вместе с тем выявлены клинико-лабораторные маркеры, характеризующие группу пациентов, которые требуют более длительного применения омализумаба и это особенно важно для реальной клинической практики.

Таким образом, на основании полученных данных автором предложен алгоритм ведения пациентов детского возраста с ХСК в зависимости от фенотипа заболевания, а также дискриминантная модель прогноза ответа на лечение генно-инженерным биологическим препаратом, Омализумаб.

Значимость для науки и практики, сформулированных в диссертации выводов и рекомендаций

Разработанные автором алгоритм и модель позволяют рационально осуществить диагностику хронической спонтанной крапивницы у детей, а также дифференцированно подойти к выбору средств патогенетической терапии заболевания, включая назначение ГИБП. Автором предложен оптимизированный персонализированный подход к применению омализумаба для лечения пациентов детского возраста с ХСК на основании анализа клинических и лабораторных параметров пациента, проведена оценка эффективности минимального курса использования данного препарата.

Показано, что назначение большого набора диагностических исследований при данном заболевании является необоснованным и неэффективным, что является крайне важной информацией для врачей первичного звена, а также врачей аллергологов-иммунологов на местах.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа Калугиной В.Г. выполнена на высоком методическом уровне. Обращает внимание последовательность изложения материала и внутреннее единство структуры диссертации. Она построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы собственного исследования, клинических примеров, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 14 отечественных и 119 зарубежных источников. Основной текст диссертации содержит 133 страницы.

Во введении автором раскрыта актуальность и представлена значимость проблемы для практического здравоохранения.

В первой главе - обзоре литературы - подробно изложены данные современных отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертационного исследования, что свидетельствует о хорошей теоретической подготовке и эрудиции автора.

Следующая глава «Материалы и методы» включает подробное описание дизайна и организационно-методических аспектов исследования. Клинико-лабораторные методы современны и оптимальны для решения сформулированной цели и поставленных задач. Подробно представлен и описан дизайн исследования.

В третьей главе дан подробный анализ и характеристика включенных в исследование пациентов, выделены предположительные лабораторные биомаркеры-предикторы эффективности терапии генно-инженерным биологическим препаратом Омализумаб. Автором изучен достаточный объем как клинических, так и лабораторных показателей пациентов.

В четвертой главе проанализированы результаты добавления омализумаба к стандартной терапии у пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей. Показано, что уже через 4 недели на фоне его применения в 8 раз снижена активность болезни, эффективность к 6 месяцам применения составила - 76%, что сравнимо с ранее опубликованными исследованиями у взрослых пациентов. Автором изучено качество жизни детей с хронической спонтанной

крапивницей, с помощью искусственного интеллекта была построена модель прогнозирования рецидива болезни.

Приведенные Калугиной В.Г. клинические примеры наглядно демонстрируют описанные в работе фенотипы крапивницы.

Выводы сформулированы достаточно четко и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации в целом вытекают из данных, полученных автором в ходе исследования.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК и в полном объеме отражает содержание диссертации. Замечаний по оформлению диссертации нет.

Вопросы в рамках дискуссии:

1. В выводе 1, который соответствует задаче 1, Вами указывается: «...в реальной клинической практике наиболее часто используемой стратегией ведения пациентов с ХСК является длительное использование антигистаминных препаратов 2-го поколения...». Какое значение в реальной клинической практике в настоящее время имеет назначение детям с ХСК антигистаминных препаратов 1-го поколения, а также монтелукаста? Какое количество пациентов получали указанные группы препаратов в Вашем исследовании? Можно ли сказать, что в реальной клинической практике лечение детей ХСК осуществляется согласно актуальным клиническим рекомендациям?
2. В качестве ключевых фенотипических параметров тяжелого течения ХСК у детей Вами обозначены: отягощенная наследственность по ХК, госпитализации в связи с обострениями ХСК, а также высокий уровень ИАК7 (вывод 2). Можно ли рассматривать неэффективность терапии АГП 2 поколения, включая применение увеличенных доз, а также потребность в приеме системных ГКС, как значимые фенотипические маркеры тяжелого течения ХСК у детей? Известно, что значимость указанных параметров показана при фенотипе ХСК тяжелого течения у взрослых.

3. Одним из лабораторных предикторов тяжелого течения ХСК у детей Вами называется D-димер (вывод 2). В тоже время Вами на стр.50 указывается, что указанный параметр у всех пациентов, включенных в исследование, «был в пределах референсных значений». В связи с этим можно ли рассматривать данный маркер как прогностически значимый и, тем более, рекомендовать практическим врачам «в целях выявления маркеров тяжести течения крапивницы» исследовать указанный параметр в рутинной клинической практике (практическая рекомендация 3)?
4. На основе полученных Вами клинико-лабораторных данных можно ли выделить какие-либо отличительные особенности фенотипа тяжелой ХСК у пациентов детского возраста по сравнению с таковым у взрослых?

Замечания:

Отдельные практические рекомендации, сформулированные автором, частично дублируют информацию, отраженную в актуальных клинических рекомендациях (практическая рекомендация 1,2,4). Очевидно, целесообразно было бы ограничиться представлением данных, которые непосредственно вытекают из полученных результатов исследования.

Заключение

Диссертационная работа Калугиной Веры Геннадьевны «Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН Вишневой Е.А. и кандидата медицинских наук Левиной Ю.Г. является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное научно-практическое значение для педиатрии, аллергологии и иммунологии. В работе содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностики и лечения детей с хронической спонтанной крапивницей, с включением в комплекс терапевтических мероприятий генно-инженерного иммунобиологического препарата Омализумаб.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, а ее автор Калугина Вера Геннадьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой клинической иммунологии
с аллергологией ФГБОУ ВО
«Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Скороходкина Олеся Валерьевна

Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.
Тел.: +7 (843) 236-06-52, e-mail: rector@kazangmu.ru, сайт: <https://kazangmu.ru>

Подпись д.м.н., профессора Скороходкиной О. В.

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич

«01» 12 2024.

Сведения об официальном оппоненте Скороходкиной Олесе Валерьевне

по диссертации Калугиной Веры Геннадьевны на тему: «Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей» по специальностям: 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология

Фамилия, имя, отчество	Скороходкина Олеся Валерьевна
Ученая степень	доктор медицинских наук
Отрасль науки	медицинские науки
Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.00.25 фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание	профессор
Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Заведующая кафедрой клинической иммунологии с аллергологией
Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49. Тел.: +7 (843) 236-06-52, e-mail: rector@kazangmu.ru, сайт: https://kazangmu.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<p>1. Хакимова, Р.Ф. Холинергическая крапивница в практике педиатра. Р.Ф / Хакимова, О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 2. –Т. 65. – С. 31-36.</p> <p>2. Наследственный ангиоотек: подходы к диагностике и лечению, анализ клинического семейного случая / О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов, А.А. Васильева, О.А. [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 34-40.</p> <p>3. Скороходкина, О.В. Эффективность омализумаба у пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей (результаты собственного клинического опыта) / О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова, А.В. Лунцов // Российский аллергологический журнал. – 2020. – Т. 17. – № 3. – С. 74-81.</p> <p>4. Хакимова, Р.Ф. Характеристика клинических синдромов у пациентов с первичными дефектами антителообразования / Р.Ф. Хакимова, А.В. Лунцов, О.В. Скороходкина //</p>

Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 6. – С. 46-50.

5. Эффективность таргетной биологической терапии у больных тяжелой атопической бронхиальной астмой / О.В. Скороходкина, А.Р. Валеева, А.В. Лунцов [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 12. – С. 57-62.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

доктор медицинских наук, профессор,
зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией
ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет"
Минздрава России

Олеся Валерьевна Скороходкина

Подпись д.м.н., профессора Скороходкиной О.В.

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России

д.м.н., профессор И.Г. Мустафин

«01» 12 2024.

