

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.074.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 19.12.2023 г. № 17

О присуждении Левиной Юлии Григорьевне, гражданство Российское, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Клинико-иммуногенетическая характеристика пациентов детского возраста с аллергией и оптимизация их ведения в условиях новых вызовов» по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Иммунология принята к защите 18.09.2023 г., протокол заседания № 6, диссертационным советом 21.2.074.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (620028, Российская Федерация, обл. Свердловская (66), г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; Приказы Рособрнадзора № 2249-1714 от 23.11.2007 г. и №1925-1444 от 09.09.2009 г.).

Соискатель ученой степени Левина Юлия Григорьевна, 18 августа 1976 года рождения, в 2000 г. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет» по специальности «Педиатрия».

В 2000-2002 гг. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Педиатрия» в Государственном учреждении «Научно-исследовательский институт детской гематологии» (Москва). Диссертацию на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук на тему «Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность комбинированной терапии в лечении бронхиальной астмы у детей» защитила в 2005 г. в диссертационном совете Д 001.023.01, созданном на базе Государственного учреждения «Научный центр здоровья детей РАМН».

Работает в должности заведующего отделом клинической иммунологии и аллергологии и врачом аллергологом-иммунологом в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования России с 2019 г.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском институте педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования России.

Научные консультанты:

- доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, руководитель научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России (ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»);

- доктор медицинских наук, профессор РАН Вишнева Елена Александровна, заместитель руководителя по науке научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России (ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»).

Официальные оппоненты:

Латышева Елена Александровна - доктор медицинских наук, заведующий отделением иммунопатологии клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России);

Файзуллина Резеда Мансафовна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России);

Кудрявцева Ася Валерьевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени 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).

- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Смоленск), в своем положительном отзыве, подписанном Мешковой Раисой Яковлевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой клинической иммунологии и аллергологии указала, что 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 Левиной

Ю.Г. на тему «Клинико-иммуногенетическая характеристика пациентов детского возраста с аллергией и оптимизация их ведения в условиях новых вызовов» полностью соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Принципиальных замечаний и вопросов по выполненной Левиной Ю.Г. диссертационной работе нет.

Соискатель имеет 166 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 49 работ, из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, опубликовано 25 работ. Материалы публикаций в полной мере отражают содержание диссертационного исследования.

Общий объем опубликованных по диссертации работ – 361 страница, авторский вклад – 70-95%. Диссертация проверена в системе «Антиплагиат», процент оригинальности составил 91,11%.

Наиболее научно значимые работы **по теме диссертации:**

1. Исследование распространённости астмы в популяции подростков Российской Федерации / Ю. Г. Левина, Л. С. Намазова-Баранова, Л. М. Огородова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № S1. – С. 502.
2. GP5 The immunogenetics and risk factors of pollinosis among russian children. case-control study / Ju. Levina, L. S. Namazova-Baranova, K. V. Savostyanov [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2019. – Vol. 104, No. S3. – P. 31.
3. Levina, Ju. Effects of Smoking on the Prevalence of Allergic Disorders in Russian Adolescents: A Retrospective Cross-sectional Study / Ju. Levina, V. Zvonarev, L. Namazova-Baranova // Cureus. – 2019. – Vol. 11, No. 1. – P. 3912.
4. Особенности течения бронхиальной астмы и респираторной

заболеваемости у детей в период пандемии COVID-19: результаты ретроспективного сравнительного наблюдательного исследования / Ю. Г. Левина, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № S5. – С. 455-464.

5. Интегративный анализ эпидемиологического профиля клинико-лабораторных маркеров сенсбилизации у детей: результаты поперечного исследования / Ю. Г. Левина, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 118-133.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от:

- Поповой Ларисы Юрьевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного внештатного специалиста детского аллерголога-иммунолога Минздрава Оренбургской области.

Отмечено, что в диссертационной работе, проведенной Левиной Ю.Г., выявлены значимые различия истинной распространенности аллергических болезней у подростков, проживающих в Российской Федерации, с данными официальной статистики и показателями самооценки респондентов, уточнена роль генетических и экспосомальных факторов риска в развитии аллергии, выявлены основные клинико-иммуногенетических характеристики пациентов детского возраста с аллергией и оптимизированы подходы к их диагностике, определены особенности течения бронхиальной астмы и COVID-19 у детей в период пандемии новой коронавирусной инфекции с применением информационно-коммуникационных технологий. Вопросы и принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата диссертации Левиной Ю.Г. нет.

- Астафьевой Натальи Григорьевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой клинической иммунологии и аллергологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзыве отмечена актуальность научного исследования, проведенного Левиной Ю.Г., результаты которого позволили уточнить особенности распространенности и выявить факторы, повышающие риск развития аллергических болезней, охарактеризовать клиничко-иммуногенетический профиль детей с поллинозом, разработать персонифицированные алгоритмы диагностики и выбора стратегии терапии у детей с подозрением на наличие аллергических болезней. С применением электронного вопросника и клиничко-эпидемиологической методологии определены особенности респираторной заболеваемости и бронхиальной астмы у детей в период пандемии COVID-19. Разработана концепция ведения детей, направленная на программирование наилучшей траектории развития ребенка – как с риском формирования аллергической болезни, так и с уже реализованным atopическим фенотипом. Критических замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме диссертации. В ведущей организации накоплен опыт в диагностике и лечении пыльцевой аллергии, крапивницы, имеются публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Мешкова Р.Я. является соавтором национальных клинических рекомендаций по аллергическому риниту, крапивнице.

1. Королева, А. Е. Особенности цитокинового статуса у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом в зависимости от индекса массы тела / А. Е. Королева, В. В. Бекезин, **Р. Я. Мешкова** // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 267.

2. Королева, А. Е. Особенности цитокинового и адипокинового статусов и их взаимосвязь у детей с аллергическим ринитом в зависимости от компонентного состава тела / А. Е. Королева, В. В. Бекезин, **Р. Я. Мешкова** //

Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4.

3. Анализ коморбидной патологии у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом / **Р. Я. Мешкова**, А. Е. Королева, В. В. Бекезин [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 2(65). – С. 19-24.

4. Особенности сенсibilизации и показателей гуморального иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от индекса массы тела / А. Е. Королева, В. В. Бекезин, **Р. Я. Мешкова** [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 107-112.

5. Аллергический ринит / Н. Г. Астафьева, А. А. Баранов, Е. А. Вишнева, Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Ким И.А., Крюков А.И., Курбачева О.М., **Мешкова Р.Я.** [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 100-141.

6. Изучение аллергоида из пыльцы берёзы бородавчатой / О. С. Кулага, Г. Э. Авоян, Д. Р. Есаулова, И.В. Андреев, К.О. Нечай, А.И. Андреев, К.Б. Кичеева, О.С. Баклакова, О.В. Миславский, В.И. Гегечкори, Н.Г. Черченко, М.Н. Санков, А.Ю. Топтыгин, С.М. Швец, Т.С. Романова, **Е.А. Латышева** [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 328-335.

7. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком / И. А. Манто, **Е. А. Латышева**, Л. Е. Сорокина, Т. В. Латышева // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1498-1509.

8. Вакцинация пациентов с аллергическими заболеваниями против новой коронавирусной инфекции COVID-19: позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов / Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, **Е. А. Латышева** [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 93-97.

9. Особенности течения COVID-19 у детей на догоспитальном этапе / **Р. М. Файзуллина**, А. А. Гильфанова, Р. Р. Гафурова, Н. Т. Абсалямова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 317.

10. Файзуллина, Р. М. Особенности клинико-anamнестических данных и

роль сенсibilизации к респираторным аллергенам у детей с атопической бронхиальной астмой / **Р. М. Файзуллина**, Р. Р. Гафурова, В. В. Викторов // Вестник Авиценны. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 129-139.

11. Самигуллина, Н. В. Спектр IgE-зависимой сенсibilизации у детей раннего возраста / Н. В. Самигуллина, **Р. М. Файзуллина**, В. В. Викторов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 221.

12. Владение питомцами в России и риск развития аллергии на животных / **А. В. Кудрявцева**, О. Г. Суховьева, М. А. Воробьева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 174-181. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-4-174-180.

13. Ассоциация полиморфизма гена NOS3 с риском развития атопического дерматита у детей / О.А. Свитич, **А.В. Кудрявцева**, Е.С. Слюсарева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170. – № 12. – С. 778-782.

14. Факторы риска развития прогрессирующего течения атопического дерматита у детей и подростков / В. А. Соболева, **А. В. Кудрявцева**, О. А. Свитич, Н. А. Геппе // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 41-44. – DOI 10.31550/1727-2378-2022-21-7-41-44.

15. Весенний поллиноз в период с 2001 по 2021 г. в Московском регионе. Основы терапии / **А. В. Кудрявцева**, Л. Д. Ксензова, И. М. Фарбер, Л. Г. Хачатрян // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 6. – С. 127-133. – DOI 10.20953/1817-7646-2021-6-127-133.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана новая научная идея** о развитии атопического фенотипа у детей под воздействием внешних экспосомальных факторов в сочетании с генетической предрасположенностью к аллергическим болезням;

-**доказан** значимый вклад в прогнозирование развития сезонных проявлений аллергии у детей, проживающих на территории Российской Федерации, аллелей, генотипов и гаплотипов полиморфных маркеров гена

IL4RA;

- **введены** разработанные диагностические алгоритмы для определения профиля сенсibilизации у детей, проживающих в Московской агломерации, с использованием минимального набора аллергенов, основанные на выявленных педиатрических характеристиках клинико-иммунологических нозологических профилей и установленных паттернах сенсibilизации;

- **разработано новое научное решение**, основанное на прогнозировании симптомов поллиноза с использованием номограммы, позволяющее, проанализировав такие предикторы как наличие курсов АСИТ в анамнезе, объем потребности в симптоматической фармакотерапии и уровень концентрации пыльцы березы в воздухе, спрогнозировать развитие у пациента симптома слезотечения - маркера, определяющего необходимость коррекции терапии;

- **доказана** эффективность комплексной методологии клинико-эпидемиологического наблюдения, включающей анкетирование, интервьюирование с применением модифицируемого электронного инструмента и анализ медицинских данных, позволившая получить оптимальный объем полных качественных сведений о респираторной заболеваемости, течении астмы и COVID-19 в период первого и последующих пандемических подъемов;

- **предложена** концепция ведения детей как с риском формирования аллергической болезни, так и с уже реализованным атопическим фенотипом, направленная на программирование наилучшей траектории развития ребенка;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представления о влиянии сочетания наследственной предрасположенности к аллергии и воздействия ряда модифицируемых внешних факторов экспоза (инфекций дыхательных путей, проживания в центре города, наличия животных в доме, курения матери) на развитие аллергических болезней и заболеваний органов дыхания у детей;

- *применительно к проблематике диссертации* результативно **использован** комплекс анамнестических, клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и инструментальных методов исследования, статистический анализ полученных данных;

- **изложены** особенности распространенности аллергических болезней у старших подростков, а также их влияния на психоэмоциональный статус пациентов;

- **изучена** клиничко-иммуногенетическая характеристика, а также наиболее распространенные паттерны и профили сенсibilизации детей с аллергией, проживающих в средней полосе Российской Федерации;

- **проведена** модернизация способа прогнозирования риска развития симптома поллиноза (слезотечения), а также комплексной клиничко-эпидемиологической методологии, позволившей провести сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 и респираторных инфекций, течения БА и приверженности базисной терапии до пандемии и в периоды пандемических подъемов.

- с использованием новейших технологий, в том числе современных методов медицинской биостатистики, искусственного интеллекта, машинного обучения, в диссертации успешно получены новаторские результаты и решена актуальная научная проблема.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- результаты исследования **внедрены** в лечебный процесс НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, а также в учебный процесс кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, где они используются в процессе лекционного и практического обучения студентов 4, 6 курса педиатрического факультета.

- **определены** перспективы практического использования разработанных персонифицированных алгоритмов диагностики и ведения для детей с

аллергическими болезнями, проживающих в средней полосе РФ (Московской агломерации);

- **создана** концепция ведения детей, направленная на программирование наилучшей траектории развития ребенка – как с риском формирования аллергической болезни, так и с уже реализованным атопическим фенотипом, включающая идентификацию наследственных предикторов и персонифицированные профилактические мероприятия в отношении модифицируемых экспосомальных факторов, моделирование прогноза манифестации болезни, а также персонифицированные алгоритмы диагностики, конструирование стратегии ведения и лечения, с назначением по показаниям прецизионной болезнь-модифицирующей терапии и удаленный мониторинг за состоянием здоровья, в том числе для повышения качества жизни пациента.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- для построения теории использована актуальная доказательная база о качестве, эффективности и безопасности медицинской помощи пациентам детского возраста с аллергическими болезнями, оказываемой в строгом соответствии с современными регулирующими документами, представленными в доступных источниках. Высокая степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом проанкетированных и интервьюированных респондентов, репрезентативной выборкой пациентов (2490 подростков, 528 детей с аллергическими болезнями и 112 детей без аллергии), обоснована выбранными методологиями, использованными современными методиками сбора и статистической обработки исходной информации, в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

- идея основана на тщательном анализе и обобщении новых результатов отечественных и зарубежных экспериментальных и клинических исследований об эпидемиологии, факторах риска, иммуногенетических особенностях аллергических болезней, в течение последних 5 лет. Установлено частичное соответствие авторских результатов с данными из независимых источников по

изучаемой теме.

- для сбора и обработки информации в исследовании использовались современные методы, результаты были обработаны с использованием высокоинформативных методов биомедицинской статистики (язык программирования R, версии 4.1.3).

- результаты работы представляются новыми, статистически значимыми, в высокой степени доказательными и иллюстрированными.

Личный вклад соискателя учёной степени состоит в непосредственном участии во всех этапах подготовки диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведён подбор и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме и подготовлен обзор научной литературы, сформулированы цели и задачи, построен дизайн исследования, определены методические подходы к его выполнению. Автором лично проведены сбор и интерпретация первичных материалов, оценка результатов лабораторных тестов, разработка и адаптирование вопросников, анкетирование и интервьюирование участников исследования, формирование электронной базы данных, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация, формулирование выводов и практических рекомендаций, внедрение результатов исследования в клиническую практику, написание и оформление диссертационной работы. Вклад соискателя является определяющим при написании научных работ по теме диссертационного исследования.

Соискатель Левина Ю.Г. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 19.12.2023 г. диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать, как научное достижение и решение научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение, присудить Левиной Ю.Г. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 7 докторов наук по специальности защищаемой диссертации 3.1.21. Педиатрия и 4 доктора наук по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета (дополнительно введенных на разовую защиту 4 человека), проголосовали: за - 25, против – 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета

д.м.н., профессор

Сабитов Алебай Усманович

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

«19» декабря 2023 г.