ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «Государственного научного центра Институт иммунологии» ФМБА России Шульженко Андрея Евгеньевича на диссертационную работу Кокиной Марии Юрьевны «Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики COVID-19 у детей с ревматическими болезнями», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы диссертации

Актуальность представленной диссертационной работы определяется наличием фундаментального противоречия в современной педиатрической ревматологии: с одной стороны, дети с ревматическими заболеваниями получающие комбинированную иммуносупрессивную терапию относятся к группе высокого риска по развитию тяжелых форм COVID-19 и других инфекций, а с другой – стандартные подходы к профилактике инфекций у них зачастую недостаточно эффективны, ввиду возможного снижения иммуногенного ответа на вакцинацию. Пандемия новой коронавирусной инфекции выявила, что у пациентов с ревматическими заболеваниями COVID-19 протекает не только в более тяжелой форме, но зачастую приводит к необходимости отмены жизненно необходимой противоревматической терапии и обострению основного заболевания, формируя порочный круг. В этой связи разработка альтернативных методов пассивной иммунизации, не зависящей от состояния собственной иммунной системы пациента, представляет собой насущную клиническую задачу. Применение комбинации моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб в качестве до контактной профилактики COVID-19 открывает принципиально новые возможности для защиты этой уязвимой

категории. Однако до настоящего времени отсутствовали комплексные исследования, доказывающие не только ее эпидемиологическую эффективность, но и безопасность в отношении течения основного ревматического заболевания, а также возможность применения на фоне различных схем иммуносупрессивной терапии у пациентов с РЗ. Проведенная работа восполняет этот пробел, предлагая научно обоснованное решение одной из наиболее значимых проблем ведения детей с ревматическими заболеваниям в условиях продолжающейся циркуляции SARS-CoV-2, что и определяет ее высокую научную и практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Задачи проведенного Кокиной М.Ю. исследования соответствуют поставленной цели: оценить эффективность и безопасность до контактной профилактики новой коронавирусной инфекции препаратом моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб у пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями. Для анализа полученных данных были использованы современные методы статистической обработки данных, что позволило провести детальный анализ различных клинических и лабораторных показателей. Подход, использованный в работе, соответствует методологии проведения аналогичных исследований во всемирной практике.

Достоверность обеспечена современными методами статистической обработки. Количественные показатели описаны с указанием медианы, межквартильного размаха, минимальных и максимальных значений. Качественные показатели описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для определения статистической значимости между количественными переменными использован критерий Вилкоксона для связанных выборок, между качественными переменными – критерий Мак-Нимара.

Основные положения проведенного исследования представлены в 4 научных работах, из которых 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Новизна научных положений, выводов и рекомендации

Для решения поставленных задач Кокиной М.Ю. проведен подробный анализ международных исследований, посвященных состоянию исследуемого вопроса.

На основании проведенного статистического анализа и с учетом различных показателей, исследователем доказан высокий профиль эффективности и безопасности пассивной иммунизации против COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб у детей с ревматическими заболевания, а также разработаны практические рекомендации.

Результаты проведенного исследования позволяют безопасно использовать тиксагевимаб+цилгавимаб у пациентов с юношеским артритом и диффузными болезнями соединительной ткани и открывают широкие возможности изучения новых методов доконтактной профилактики инфекций для иммунокомпрометированных пациентов с ревматическими патологиями.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация Кокиной М.Ю. написана по общепринятому плану, изложена на 224 страницах машинописного текста и состоит из введения, описания материалов и методов, главы с описанием результатов исследования, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 182 источниками, из которых 175 в зарубежных изданиях. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами, 17 рисунками. Исследование проведено на большой когорте – 300 пациентов,

которым проведена доконтактная профилактика COVID-19 комбинированным препаратом моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб.

Во главе «Ведение» обоснована актуальность, сформулирована цель работы и задачи исследования.

Первая глава посвящена обзору литературы по исследуемому вопросу, в ней отражены особенности терапии ревматических заболеваний у детей и сопутствующих инфекционных осложнений, иммунологические аспекты развития новой коронавирусной инфекции, многогранность и тяжесть клинической картины; далее автор описывает опыт применения различных методов специфической профилактики COVID-19, отдельное внимание уделяя эффективности и безопасности использования тиксагевимаба в комбинации с цилгавимабом.

Во второй главе отражены методология проведения исследования, дизайн исследования, схемы применения препарата и оцениваемые показатели эффективности и безопасности до контактной профилактики новой коронавирусной инфекции препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб.

Третья глава отражает результаты исследования, представленные в нескольких разделах: эффективность пассивной иммунизации против COVID-19 у пациентов с различными вариантами юношеского артрита и диффузными болезнями соединительной ткани; отдельный раздел содержит результаты по безопасности доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у пациентов ревматическими заболеваниями с детальным анализом проводимой противоревматической терапии и динамики активности основного заболевания.

Клинические примеры отражают возможности применения тиксагевимаба+цилгавимаба в качестве доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими патологиями в различных стадиях активности заболевания и в условиях иммуносупрессивной терапии.

В главе «Заключение» полученные результаты сопоставлены с мировыми данными.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, имеют очевидную научную новизну и практическую ценность. Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

При оппонировании диссертации возник следующий вопрос: Рассматривали ли вы возможность и потенциальные риски/преимущества одновременного или последовательного введения препарата тиксагевимаб+цилгавимаб с плановой вакцинацией в соответствии с Национальным календарем?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кокиной М.Ю. «Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики COVID-19 у детей с ревматическими болезнями», выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И. и к.м.н., доцента Фоминой Д.С., содержит решение важной педиатрической и иммунологической научной задачи по разработке эффективной и безопасной стратегии доконтактной профилактики COVID-19 для иммунокомпрометированных пациентов с ревматическими заболеваниями. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, а сведения, полученные в ходе работы, позволили разработать практические рекомендации по пассивной иммунизации новой коронавирусной инфекции в условиях противоревматической терапии.

Работа Кокиной М.Ю. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным

работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Кокина Мария Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.36 Аллергология и иммунология), профессор, руководитель отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России

Шульженко Андрей Евгеньевич

Подпись Шульженко А.Е.
ЗАВЕРЯЮ
Учёный секретарь ФГБУ
"ГНЦ Институт иммунологии"
ФМБА России
Власов А.А.
"17" октября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Тел.: 8 (499) 311-67-78

E-mail: instimmun@yandex.ru

«17» октября 2025 г.