В диссертационный совет Д 208.017.01
ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»
ФМБА России

ОТЗЫВ
официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Мешковой Раисы Яковлевны на диссертационную работу
Латьшевой Е.А. «Первичные иммунодефициты у взрослых: особенности
диагностики и лечения», представленной на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности
«Клиническая иммунология, аллергология - 14.03.09».

1. Актуальность темы диссертационной работы.
До недавнего времени первичные иммунодефициты являлись областью
интересов педиатров, так как пациенты не доживали до 18 лет. Поэтому для
лиц, страдающих ПИД, старше 18 лет не существует ни регламентированных
алгоритмов диагностики и лечения основного заболевания и его осложнений,
nи медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи. Кроме
того, опыт ведения данной группы больных как в России, так и в мире
минимальен, так как в настоящее время сформировалось только первое
поколение пациентов с ПИД старше 18 лет.

В связи с отсутствием единой базы данных российская популяция
пациентов с ПИД старше 18 лет до сих пор не охарактеризована. Не известна
распространенность и структура ПИД у взрослых, нет данных по срокам
постановки диагноза, продолжительности жизни и причинах смерти, объеме
и доступности необходимой терапии и др.

В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с ПИД,
немаловажную роль в течении заболевания и выборе терапии играют
коморбидные состояния, требующие коррекции схем лечения основного
заболевания и повышенных требований к препаратам заместительной
терапии. Кроме того, пациенты получили возможность доживать до тех
осложнений основного заболевания, которые ранее просто не успевали
развиться. Поэтому опыта ведения этих состояний в мировом медицинском
сообществе нет.

Много нерешенных вопросов остается в области оказания
качественной медицинской помощи при сопровождении беременности у
пациенток с ПИД. До сих пор нет единого мнения о выборе дозы
заместительной терапии ВВИГ. Серьезные трудности возникают при
необходимости приема антибактериальных, противовирусных и
противогрибковых препаратов, являющиеся неотъемлемой частью базисного
лечения для многих пациенток с ПИД. Применение стандартов
dоказательной медицины в данной ситуации невозможно, так как для многих
лекарственных средств не проводилось плацебо-контролируемых
исследований, позволяющих оценить соотношение риск/польза при приеме во время беременности у пациентов с ПИД. Часто, врачу приходится брать ответственность на себя, основываясь на личном опыте и данных описаний клинических случаев, назначая лечение пациентке с ПИД во время беременности, так как единичных согласительных документов нет. Наибольшие сложности возникают при ведении беременности у лиц с осложнениями иммунной дисрегуляции.

Все вышеизложенное определяет необходимость и актуальность проведения систематического анализа российской популяции пациентов с ПИД старше 18 лет.

**Основные результаты диссертационной работы**

В работе проведен анализ данных медицинской документации 472 пациентов с ПИД старше 18 лет. Детально изучена группа с преимущественным нарушением синтеза антител, как самая многочисленная группа пациентов среди взрослых. Проведен анализ детородной функции у пациенток с различными формами ПИД.

Было показано, что структура ПИД у лиц старше 18 лет, имеет сходное распределение, что и в других странах: основными формами ПИД у взрослых являются ПИД с нарушением синтеза антител и наследственный ангиоотек (НАО). При этом только около 40% пациентов диагноз ПИД был выставлен в детстве. Для России характерны длительные сроки задержки постановки диагноза, в среднем этот период составляет 15 лет. Наибольшая задержка постановки диагноза характерна для ПИД с ранним дебютом.

Данные, полученные автором, свидетельствуют о том, что адекватная и своевременная терапия способна сохранить работоспособный интеллектуально сохранный слой населения, способный иметь здоровое потомство. В то время как поздняя постановка диагноза и/или ненацеленная терапия приводят к развитию стойкой утраты трудоспособности со снижением качества и продолжительности жизни и повышению затрат государства на лечение такого пациента. По данным автора, в России меньше трети пациентов получают адекватную регулярную заместительную терапию.

В работе показано, что проведение заместительной терапии позволяет эффективно контролировать развитие тяжелых жизнеугрожающих инфекций, поэтому в последние годы основными причинами смерти пациентов являются осложнения иммунной дисрегуляции (тяжелая энтеропатия с синдромом мальабсорбции, лимфомы).

При детальном изучении пациентов группы нарушения синтеза антител, было показано, что пациенты с врожденными агаммаглобулинемиями и пациенты с ОВИН имеют принципиально разные показатели задержки постановки диагноза, различные осложнения и требуют дифференцированного подхода к терапии.

Установлено, что показатели фенотипирования B-лимфоцитов не изменяются во времени у пациентов с ОВИН вне зависимости от проводимого лечения и клинической ситуации. Использование данного
метода позволило автору вычленить из группы пациентов в течение длительного времени наблюдаемых с диагнозом ОВИН, в группу вторичных иммунодефицитов.

Проведенный автором анализ детородной функции пациенток с ПИД показал, что для пациенток с ОВИН риск рождения ребенка с данной патологией минимальен и при совместном ведении беременности акушером-гинекологом и иммунологом, прогноз по первичным осложнениям также благоприятный. В группе пациенток с НАО около 40 процентов рожденных детей имеют аналогичное заболевание. Основные сложности в ведении беременности у пациенток с НАО в России связаны с недоступностью эффективной и безопасной терапии в рутинной практике. Приведено описание клинических случаев эффективного ведения беременности и у пациенток с более редкими формами ПИД, такими как хроническая гранулематозная болезнь, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, хронический кожно-слизистый кандидоз. До настоящего времени данных о деторождении пациентками с подобными формами ПИД в России не существовало.

На основании проведенного анализа, были предложены алгоритмы ранней диагностики и ведения пациентов с ПИД старше 18 лет.

Достоверность полученных результатов.
Для оценки полученных данных выбраны адекватные методы статистической обработки. Выборка определена соответственно поставленным задачам и репрезентативна. Обследование пациентов проведено на сертифицированном и откалиброванном оборудовании. Продемонстрирована воспроизводимость результатов. Выводы подкреплены результатами исследований, четко сформулированы, соответствуют цели и задачам работы.

Научная новизна полученных результатов.
Впервые в России детально охарактеризована структура ПИД у взрослых.
Впервые проведен анализ сроков постановки диагноза и причин, оказывающих на это влияние.
Впервые детально изучена большая группа пациентов с ПИД с нарушением синтеза антител. Произведен анализ времени дебюта симптомов, характера и частоты развития осложнений основного заболевания. Впервые произведен поиск клинических и лабораторных маркеров, способных оказать влияние на развитие тех или иных осложнений.
Впервые проведено углубленное иммунологическое исследование большой группы пациентов с нарушением синтеза антител, которое позволило определить значимость проведения фенотипирования В-лимфоцитов для минимизации диагностических ошибок и ускорения постановки диагноза.
Впервые изучена частота и характер неинфекционных осложнений у больных с нарушением синтеза антител. Произведен поиск оптимальных лечебных схем для коррекции данных осложнений с использованием
препаратов, ранее не применявшихся у взрослых пациентов с ПИД в России.

Впервые доказан низкий риск развития перинатальных осложнений для матери и плода у пациенток с НАО и нарушением синтеза антител при совместном ведении беременности акушером-гинекологом и иммунологом. Впервые произведен анализ популяции рожденных детей у пациенток с ПИД на частоту наследования данных заболеваний.

Впервые при анализе данных обследования российской популяции больных ПИД с нарушением синтеза антител, было доказано, что клинических и лабораторных маркеров-предикторов риска развития неинфекционных осложнений не существует.

**Теоретическая значимость работы**

Исследование большой группы пациентов с ПИД раскрыло структуру первичных иммунодефицитов у взрослых. Установлена поздняя постановка диагноза, выявлены причины этому способствующие. Показано, что для ПИД с ранним дебютом сроки задержки постановки диагноза достоверно короче, что говорит о снижении настороженности относительно ПИД по мере взросления пациентов.

В работе установлено, что недостаточная и несвоевременная терапия приводит к развитию признаков стойкой утраты трудоспособности, данный показатель в российской популяции больных старше 18 лет составил 12%. Доказано, что при адекватной терапии и своевременной диагностики продолжительность жизни пациентов высока.

Доказано, что низкая осведомленность и неадекватное финансирование приводит к тому, что терапию в необходимых дозах получает только около трети пациентов с ПИД старше 18 лет.

Исследование пациентов с нарушением синтеза антител показало, что внутри группы имеются существенные различия как по дебюту симптомов, так и по течению основного заболевания в характере осложнений.

Выведено, что фенотипирование В-лимфоцитов является воспроизводимым методом, имеющим высокую эффективность при постановке диагноза, так как позволяет сократить количество ошибок дифференциальной диагностики.

На основании описанных осложнений, группа пациентов с ОВИН разделена на клинического патотипы, позволяющие прогнозировать течение заболевания и выбрать наиболее оптимальный подход к терапии.

**Практическая значимость работы**

Предложены оригинальные алгоритмы оптимизации диагностики ОВИН.

Разработаны подходы к ведению беременности у пациентов с первичными иммунодефицитами.

Предложены алгоритмы лечения ОВИН в разных клинических ситуациях.

Разработаны оригинальные схемы лечения осложнений ПИД, обусловленных симптомами иммунной дисрегуляции, в схемы включены
препараты, не имеющие применения у пациентов старше 18 лет на территории России.

Введен метод иммунофенотипирования B-лимфоцитов в постановку диагноза ОВИН у взрослых.

Созданы "Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена".

Созданы «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиопатией».

Созданы методические рекомендации для врачей «Ведение больных с первичным иммунодефицитом в акушерстве».

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 234 страницах, имеет стандартную структуру, состоит из введения, обзора литературы, глав материалов и методы, результаты и обсуждение, а также заключения, выводов, и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 27 рисунками, содержит 16 таблиц и описание 7 клинических случаев. Библиография включает 343 источника, из них 337 — зарубежный и 6 отечественных.

Введение подчеркивает актуальность темы проведенного исследования, содержит цель и задачи, а так же положения, выносимые на защиту, сформулирована научная новизна и практическая значимость работы.

Цель исследования сформулирована четко и отражает актуальные для Российской Федерации на современном этапе вопросы многофакторного анализа популяции больных ПИД и разработке алгоритмов диагностики и лечения ПИД у взрослых.

Для достижения указанной цели автором были поставлены задачи по изучению структуры ПИД у взрослых по данным обращаемости, продолжительности жизни и причин задержки постановки диагноза ПИД; оценке эпидемиологических, клинических и социально-значимых вопросов с разработкой подходов и стратегии ведения больных ПИД, в том числе и беременных женщин, страдающих ПИД. В задачи исследования входило также углубленное иммунологическое изучение группы пациентов с преимущественным нарушением синтеза антител, разработка актуальных алгоритмов диагностики и оптимизации терапии осложнений ПИД.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов математического анализа.

В обзоре литературы автором подробно изложены современные данные о последних классификациях ПИД, создаваемых Международным Экспертным Советом по проблеме ПИД (IUIS) и подчеркивается, что целью данных классификаций является создание общей базы данных, оптимизация диагностики и лечения ПИД. Однако, действующий классификатор болезней МКБ-10 не отражает современное состояние проблемы и, следовательно, не способствует продвижению знаний об этих заболеваниях в медицинскую практику. Касаясь вопроса распространения ПИД у взрослых во всем мире,
автор отмечает попытки объединить усилия врачей и подчеркивает, что существует 2 основные базы больных ПИД- это европейская и панамериканская. Во многих странах имеются локальные базы данных. В этом отношении попытки создания единого Российского регистра не удавались до 2017 г. В то же время наблюдение за такими больными, их лечение в институте иммунологии осуществляется на протяжении 32-х лет. Что касается распространения ПИД у взрослых, то автор приводит литературные данные, свидетельствующие о том, что пик заболеваемости ПИД с нарушением синтеза антител приходится на возраст 30-40 лет. Особое внимание уделило автором изложению проблемы ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител. В частности, подробно описаны механизмы развития ПИД, этапы дифференцировки В-лимфоцитов, процесс формирования многообразия антител, переключения синтеза иммуноглобулинов. Такое подробное описание важно, так как нарушения на любом этапе могут приводить к развитию многочисленных вариантов ПИД с нарушением синтеза антител. Из большого числа отдельных форм ПИД для дальнейшего анализа автор избрал те из них, что в настоящее время встречаются в единичных вариантах, представляя пока лишь научно-теоретический интерес, а те из них, что представляют интерес с научной и клинической точки зрения. С этих позиций автор подробно проанализировал состояние проблемы по 4-видам ПИД, а именно: X-цепленная агаммаглобулинемия, дефицит подклассов IgG, селективный дефицит IgA, общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН). Следует подчеркнуть, что автором проведен аналитический обзор всей доступной на сегодняшний день литературы по ОВИН, включая критерии постановки диагноза, осложнения как инфекционные, так и связанные с иммунной дисрегуляцией.

Глава «Материалы и методы» содержит подробную информацию о пациентах, включенных в исследование, а так же о методиках применявшихся для обследования и методах статистической обработки. Следует подчеркнуть уникальность данного исследования, в котором впервые проведен ретроспективный анализ популяции взрослых больных ПИД, накопленной в ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, а также 7-й городской больницы за последние 32 года. Всего проанализировано 472 случая ПИД. Особо выделена группа женщин, у которых в катамнезе, либо в проспективном наблюдении имели место беременность и роды. Автором проведено углубленное обследование, включающее иммунологические, клинико-лабораторные и инструментальные методы 105 пациентов старше 18 лет, страдающих ПИД с нарушением синтеза антител. Все избранные автором методы исследования являются современными и позволяющими достичь поставленных целей и задач. Описаны использованные автором методы терапии больных ПИД, которые основаны на Российских и международных согласительных документах, а также на основе разработанных автором алгоритмов диагностики и терапии ПИД с нарушением синтеза антител. Для коррекции неинфекционных
осложнений ПИД применяли моноклональные антитела, КСФ, ГКС и др. Эффективность терапии автор оценивал по клиническим данным и динамике лабораторных и инструментальных показателей.

Автор подробно описывает структуру ПИД у взрослых, причины и сроки задержки постановки диагноза, гендерные особенности российской популяции больных ПИД старше 18 лет. Приводит результаты исследования продолжительности жизни и причин смерти больных ПИД.

Учитывая, что наиболее частой формой ПИД у взрослых является ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител, автор представляет данные углубленного обследования именно этой группы пациентов. Приводятся данные полученного демографического исследования внутри группы, показателей инструментального и лабораторного методов обследования, что позволяет разделить группу по характеру осложнений и сформировать клинические фенотипы с разным прогнозом и подходами к терапии. Пациенты, входящие в данный регистр, активно обращались за медицинской помощью в институт иммунологии из разных территорий страны; лишь 234 пациента являются жителями г. Москвы и Московской области, которые продолжают находиться под динамическим наблюдением. Учитывая редкость патологии, некоторые результаты пока не позволяют сформировать статистически обоснованные выводы, но полученные данные, проиллюстрированные описаниями клинических случаев, дают основу для дальнейших исследований в данном направлении. Следует подчеркнуть установленный автором факт возможного позднего появления первых симптомов ПИД, что подтверждает необходимость и актуальность изучения ПИД у взрослых.

Группа взрослых больных ПИД с нарушением синтеза антител составила 292 человека, из которых 147 больных с ОВИН, 18- с ХАГ, 124 - с селективным дефицитом IgA . В соответствии с классификацией ESID автором была отобрана группа из 105 пациентов для углубленного обследования. Средний возраст составил 37,2 г с медианой в 35 лет. Лица работоспособного возраста от 18 до 60 лет составили 87,6%, несколько преобладали женщины. Автор подробно проанализировал возраст появления первых симптомов ПИД в популяции больных ОВИН. Оказалось, что более раннее появление симптомов ОВИН имеет место у мужчин, что приводит и к более раннему возрасту постановки диагноза.

Результаты оценки причин и сроков задержки постановки диагноза привели к выводу о том, что имеется сильная линейная зависимость возраста постановки диагноза от возраста самого пациента, а также от наличия гепатоспленомегалии. В последнем случае задерживаются сроки постановки диагноза ПИД. Кроме этого, на сроки постановки диагноза ОВИН , как установил автор, влияние оказывает уровень CD19+ лимфоцитов в периферической крови и особенно нормальные значения показателя.

При анализе инфекционных осложнений у пациентов с нарушением синтеза антител, автор сравнивает критерии в международных документах с собственными результатами и заключает, что ОВИН в Российской
популяции больных в 100% случаев протекает с инфекционными осложнениями и в настоящее время не представляется возможным выделить ОВИН при отсутствии инфекционных проявлений. Автор приводит описание клинических случаев в подтверждение вышеуказанного положения.

Детальное клиническое описание больных ОВИН позволило автору сделать заключение об отрицательной динамике гиперплазии лимфоузлов и появления системных проявлений ПИД, а также вывода о том, что спленомегалия занимает второе место по частоте встречаемости осложнений ОВИН в исследуемой российской популяции больных, хотя прогностическое значение данного факта до конца неясно.

Важной частью работы является клинический анализ гранулематозных поражений легких, которое по данным автора в 96,2% случаев приводит к задержке постановки диагноза ОВИН и ошибках в диагностике. Автор предлагает 5 критериев дифференциальной диагностики больных ОВИН и саркоидоза. Данные выводы подкреплены клиническими примерами № 4 и № 5. Что касается аутоиммунных осложнений ОВИН, то оказалось они имели место у 38% больных.

В итоге, на основании детального клинического анализа российской популяции взрослых больных ОВИН автором выделено 6 фенотипов. Наибольшее число больных имеют инфекционный (42,86%) и лимфопролиферативный (25,7%) фенотипы; третьим по частоте является энтеропатический (16,19%), в то время как аутоиммунный составляет лишь 5,7%. Полученные данные имеют важное научно-практическое значение. Данные углубленного иммунологического обследования 105 взрослых больных ОВИН, включали изучение количественных показателей основных классов иммуноглобулинов и субпопуляционный состав Т- и В -лимфоцитов. В России аналогов подобного комплексного иммунологического обследования больной группы взрослых больных с верифицированным диагнозом ОВИН нет.

Особое внимание обращает на себя детальное изучение субпопуляций В-лимфоцитов, включая В-клетки наивные, краевой зоны, переключенные В-клетки памяти, переходные, плазмобласты, активированные В-клетки, экспрессирующие BAFF-R. Все это позволило автору оценить прогностическую значимость иммунологических маркеров в развитии клинических фенотипов ОВИН. Установлен ряд важных для практической медицины фактов, которые говорят о том, что уровень IgG менее 200 мг/дл коррелирует с развитием бронхоэктазов, но не влияет на дебют симптомов ОВИН. С другой стороны, уровень CD19+ напрямую связан со временем появления первых симптомов заболевания и частотой развития пневмоний.

На следующем этапе работы автор провел изучение эффективности терапии ОВИН и осложнений с использованием ВВИГ, моноклональных антител (ритуксимаб, инфлексимаб ) и др. Разработан поэтапный метод терапии энтеропатии. Продемонстрировано, что энтеропатия является жизнеугрожающим состоянием, которое на сегодняшний день является одной из причин смерти больных ОВИН (клинический случай №7). Анализ
проводимой терапии российским больным ПИД показал, что 63% из них нуждаются в заместительной терапии ВВИГ. В главе результаты автор приводит также новые схемы коррекции осложнений иммунной дисрегуляции, которые позволили достичь положительного эффекта. Предложены и описаны схемы альтернативного использования кратности и дозы заместительной терапии в клинических ситуациях, сопровождающихся повышенной потерей белка.

Репродуктивная функция и риск перинатальных осложнений у пациенток с НАО охарактеризован на основе анализа 36 беременностей, из которых в 7 случаях проведен проспективный анализ, в остальных - ретроспективный. Установлено, что в 65,6% случаев наступление беременности утяжеляло течение НАО. Учитывая уникальность данных наблюдений автор приводит детальное описание каждого случая, что является крайне важным с научно-практической точки зрения. В частности, в клинических примерах проведена оценка репродуктивной функции и риска перинатальных осложнений у пациенток с ХГБ, АЛПС и ХКСК. Стандартов ведения таких пациентов нет. Во всех случаях дети рождались без признаков перинатальной патологии и пороков развития.

Таким образом, в главе «Результаты» автор подробно описывает структуру ПИД у взрослых, причины и сроки задержки постановки диагноза, гендерные особенности российской популяции больных ПИД старше 18 лет. Приводит результаты исследования продолжительности жизни и причин смерти больных ПИД. Учитывая, что наиболее частой формой ПИД у взрослых является ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител, автор представляет данные углубленного обследования именно этой группы пациентов. Приводятся данные полученного демографического исследования внутри группы, показателей инструментального и лабораторного методов обследования, что позволяет разделить группу по характеру осложнений и сформировать клинические фенотипы с разным прогнозом и подходами к терапии.

Глава «Заключение и обсуждение результатов» посвящена сравнению результатов, полученных автором с данными других исследователей, что позволяет в дальнейшем сформировать заключение и выводы, которые вытекают из изложенного материала. Кроме того, автор приводит базу алгоритма действий для успешного проведения дифференциальной диагностики, первичного обследования и лечения больных ОВИН в зависимости от клинического фенотипа.

Выводы дают четкие ответы на вопросы, поставленные целью и задачами исследования.

Результаты работы представлены на российских и международных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ объемом 280 страниц, из них 18 статей в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых редакционных советов и изданий, основных научных результатов
докторских и кандидатских диссертаций, 3 публикации в материалах научных форумов и конференций, 3 монографии и 2 статьи в периодической научной печати.

Достоверность полученных данных, адекватность их статистической обработки и интерпретация не вызывают вопросов. Выводы, научная новизна, практическая значимость полностью отвечают цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, и выводы хорошо аргументированы, вытекают из изложенного материала, проиллюстрированы таблицами, рисунками, описанием клинических случаев.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальные замечания по диссертационной работе Латышевой Е.А. нет. Вопросы носят дискуссионный характер:
1. Поскольку в анализируемой популяции больных ПИД из 472 пациентов лишь 234-это жители г.Москвы и Московской области, то представляет интерес из каких еще регионов РФ были пациенты, вошедшие в регистр? Врачи таких специальностей направляли больных с диагнозом ПИД и какие критерии были главными при направлении больных?
2. Была ли разница в критериях постановки диагноза ОВИН у 147 больных (рис.1) и теми 105 больными, которые вошли в число пациентов с углубленным обследованием?
3. Выявленные аутоиммунные осложнения встречались у 38% пациентов с ОВИН, при этом аутоиммунный фенотип ОВИН был установлен лишь в 5,7% случаев. Какими критериями следует руководствоваться при выделении указанного фенотипа?

Рекомендации:
Все перечисленные вопросы носят уточняющий характер и не требуют пересмотра основных положений диссертации.

Заключение
Диссертация Латышевой Елены Александровны «Первичные иммунодефициты у взрослых: особенности диагностики и лечения», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология» является научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области клинической иммунологии и аллергологии: впервые охарактеризована группа пациентов, страдающих ПИД старше 18 лет. Выделены клинико-лабораторные маркеры, определяющие прогноз и тактику лечения пациентов с ПИД старше 18 лет. Разработаны клинические рекомендации по раннему выявлению и лечению наиболее часто встречающихся форм ПИД у взрослых (ОВИН и НАО), которые могут быть использованы в клинической практике врачами разных специальностей. Проведено исследование детородной функции пациентов с ПИД, разработаны подходы к ведению беременности и родов при ОВИН и НАО.
Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология»

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор,
Заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО
"Смоленский государственный медицинский университет"
МЗРФ

Мешкова Р.Я.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мешковой Р.Я. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ
c.m.n., доцент

Петров В.С.
03.04.2019

Адрес: 214019, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Крупской, 28
Тел. +7 (481) 255 02 75
e-mail: adm@smolgmu.ru
сайт: smolgmu.ru