

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Тарасов

2026 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинико-лабораторные особенности сочетанных форм хронических индуцируемых крапивниц как отдельного фенотипа заболевания» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Лебедкина Марина Сергеевна, 1996 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2020 году по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

С 2024 года прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, к кафедре клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.2.7. Иммунология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2105/Аэ выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2022 года работает в должности врача-аллерголога-иммунолога в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

Научный руководитель:

Фомина Дарья Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-лабораторные особенности сочетанных форм хронических индуцируемых крапивниц как отдельного фенотипа заболевания», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Выполненная работа посвящена изучению впервые выявленного фенотипа - комбинированные хронические индуцируемые крапивницы (кХИНДК), что является актуальной проблемой современной аллергологии и дерматологии, поскольку в настоящее время в мире описаны лишь единичные

случаи сочетания у одного пациента двух и более ХИНДК. Соискателем проведён комплексный анализ клинических фенотипов заболевания, включая комбинированный симптоматический дермографизм, комбинированную холодовую крапивницу, комбинированную холинергическую крапивницу, с использованием большой когорты пациентов и современных методов статистической обработки.

Работа отличается новизной, поскольку впервые описаны ранее неизвестные клинико-лабораторные данного фенотипа, а также на основании результатов провокационного тестирования выполнена оценка критического порога триггеров у различных подгрупп пациентов и исследована эффективность терапии, рекомендованной федеральными клиническими рекомендациями. Соискателем также проведена систематизация полученных данных, что позволило сформулировать ключевые особенности фенотипа.

Результаты работы имеют высокую практическую значимость, так как они могут быть использованы для оптимизации диагностики, прогнозирования течения заболевания и своевременному назначению рациональной терапии у пациентов с кХИНДК. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, демонстрирует глубокое понимание проблематики заболевания и владение современными методами исследования, что подтверждает высокий профессиональный уровень соискателя.

Актуальность темы диссертационного исследования

Значимость хронической индуцируемой крапивницы обусловлена такими факторами, как распространенность, продолжительность, существенное влияние на различные сферы жизни, риск развития системных симптомов, в том числе жизнеугрожающих, неэффективность проводимой терапии у части пациентов, а также формированием экономического бремени на систему здравоохранения.

Отмечается тенденция к росту заболеваемости ХИНДК, в том числе, в г. Москве. От ХИНДК страдает молодое, трудоспособное население. На фоне большой продолжительности заболевания создается нагрузка на систему

здоровоохранения и снижается работоспособность населения. Поскольку клинические проявления могут включать системные симптомы вплоть до жизнеугрожающих состояний и летального исхода, особенно у пациентов с холодовой и холинергической крапивницей, возникает необходимость повышения настороженности со стороны специалистов и обеспечения своевременной диагностики ХИНДК.

У пациента возможно сочетание нескольких видов ХИНДК, в связи с чем в международных согласительных документах подчеркивается необходимость верификации с помощью провокационного тестирования всех триггеров ХИНДК, которые предположительно могут быть значимыми. Однако в настоящее время в Российской Федерации в связи с отсутствием регистрации инструментов для проведения провокационного тестирования зачастую диагноз выставляется по данным анамнеза, что может приводить к некорректному диагнозу и неправильной тактике ведения пациентов. То же самое касается критического порога триггера, измерение которого должно способствовать оптимизированию элиминационных мероприятий, а также корректированию и отслеживанию эффективности проводимой терапии, в связи с чем рекомендуется проводить повторные тестирования во время динамического наблюдения.

Несмотря на активное развитие персонализированной медицины, и выделение отдельных фенотипов и эндотипов, в том числе у пациентов с ХСК, у пациентов с ХИНДК изучение данного вопроса отсутствует, а данные по пациентам с кХИНДК ограничены единичными отчетами и небольшими сериями клинических случаев.

Изучение эффективности существующих терапевтических опций свидетельствует, что несмотря на то, что терапией первой линии являются неседативные антигистаминные лекарственные средства (нсАГЛС), при ХИНДК они бывают неэффективны в большом проценте случаев, в том числе до 50% пациентов не контролируют активность заболевания даже при приеме

эскалированных доз. Ни одно из исследований не изучает эффективность терапии у пациентов с кХИНДК.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор играл первостепенную роль в разработке идеи и дизайна диссертационного исследования, выборе рациональных методологических подходов, подготовке протокола исследования. Был проведён всесторонний поиск и анализ научной литературы по теме диссертации с использованием отечественных и зарубежных источников.

Автор осуществил подбор пациентов и их обследование, включавшее изучение истории болезни, сбор анамнеза, заполнение и подсчет всех валидизированных опросников, выполнение провокационного тестирования для всех пациентов, рассматриваемых для включения в исследование, с определением критического порога триггера для пациентов с ХолК, СД, ХолинК. После определения конечной когорты пациентов, включенных в исследование, была сформирована электронная база данных и выполнен её статистический анализ.

Обработка и интерпретация полученных данных проводились с применением современных вычислительных инструментов языка программирования Python версии 3.12.

Автор самостоятельно проанализировал полученные результаты, подготовил иллюстративный материал, оформил обсуждение и заключение текста диссертации с использованием имеющихся научных материалов по теме проведенного исследования, подготовку иллюстративного материала и включение в неё ранее опубликованных научных статей, полностью соответствующих теме исследования. Вклад автора в подготовку публикаций по теме диссертации является определяющим. Оформление диссертации и автореферата осуществлены лично соискателем.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Идея базируется на анализе нерешенных проблем фенотипирования пациентов внутри группы ХИНДК, в частности дефицита знаний о клинико-лабораторных особенностях пациентов с сочетанием двух форм ХИНДК и выделения данной когорты пациентов в отдельный фенотип. Данная идея позволила разработать уникальный дизайн исследования, где ключевым моментом стало проведение провокационного тестирования с целью верификации окончательного диагноза и определения порога триггера для каждой из анализируемых групп. Теория построена на основании всесторонней интерпретации собственных результатов в свете данных литературы в областях науки, охватывающих с разных сторон тему диссертации, и в целом согласуется с текущими представлениями о хронических индуцируемых крапивницах, однако имеет уникальную информацию, не представленную ранее данных мировых исследований.

Использованы современные методики сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных. Объем представленной выборки (63 пациента с кХИНДК и 125 пациентов с иХИНДК, как группы контроля), где диагноз ХИНДК у пациентов окончательно верифицирован с помощью проведения провокационного тестирования, является самой большой из всех описанных ранее в литературе и достаточной для получения статистически достоверных и клинически значимых результатов. В связи с этим достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

Выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, строго базируются на результатах собственных исследований, подвергнутых глубокому анализу, и отражают отличительные клинико-лабораторные характеристики впервые выявленного фенотипа кХИНДК.

Данная работа стала возможна благодаря использованию самых современных инструментов для диагностики ХИНДК, в том числе, Fris-тест и Temp-тест, которые в настоящее время не зарегистрированы в Российской Федерации.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Внутри группы ХИНДК впервые выявлен такой фенотип, как кХИНДК. Впервые описаны ранее неизвестные клинико-лабораторные особенности у пациентов с кХИНДК. Впервые проведена оценка критического порога триггера у пациентов с кСДГ и изолированным СДГ (иСДГ), кХолК и изолированной Холк (иХолк) и кХолинК и изолированной (иХолинК), а также корреляции порога с различными клинико-лабораторными данными. Впервые оценивалась эффективность единственно доступной согласно федеральным клиническим рекомендациям терапии у пациентов с различными фенотипами заболевания.

Практическая значимость проведенных исследований

Благодаря выявлению нового фенотипа – кХИНДК, открываются перспективы для фенотипирования пациентов и развития персонализированной медицины.

Продемонстрирована необходимость проведения провокационного тестирования, как для диагностики, так и для определения критического порога срабатывания триггера, что подчеркивает необходимость регистрации или создания отечественных аналогов для проведения провокационного тестирования пациентов.

Продемонстрирована неэффективность у большинства пациентов существующих терапевтических опций, зарегистрированных в настоящее время в Российской Федерации.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Результаты публикаций были цитированы международными экспертами в области ХИНДК. Они вошли как в статьи, так и в материалы докладов, в том числе обучающих. Опубликовано первая в своем роде отечественная

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация по сформулированной цели, задачам и полученным результатам соответствует Паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), направлениям исследований пунктов 6 и 7: пункт 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических других иммунопатологических процессов»; пункт 7 «Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 монография, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 2 публикации в сборниках материалов международных научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1) Анализ пациентов с холодовой крапивницей в аспекте типичной и атипичной формы / М. С. Лебедкина, Г. В. Андренова, А. А. Чернов [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2024. — Т. 21. — № 1. — С. 98–111.

2) Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию / Н. П. Мальцева, Д. С. Фомина, С. А. Сердотецкова, Е. В. Ковалькова, М. С. Лебедкина [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2023. — Т. 20. — № 1. — С. 19–28.

3) Хроническая индуцированная крапивница: классификация, современные аспекты диагностики и терапии / С. А. Сердотецкова, И. В. Данилычева, Д. С. Фомина, Н. П. Мальцева, Е. В. Ковалькова, М. С. Лебедкина [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2023. — Т. 20. — № 1. — С. 74–96.

4) Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве / Д. С. Фомина, Н. П. Мальцева, С. А. Сердотецкова, И. В. Данилычева, М. С. Лебедкина [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 317–327.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed:

1) Chronic inducible urticaria: having more than one is common and clinically relevant / M. Lebedkina, E. Kovalkova, G. Andrenova [et al.] // *Frontiers in Immunology : electronic journal*. — 2025. — Vol. 16. — Article 1584771. — DOI: 10.3389/fimmu.2025.1584771.

2) Sex matters in CSU: women face greater burden and poorer urticaria control, especially in midlife — CURE insights / E. Kocatürk E, P. Salameh, R. Asero, M. Bizjak, A. Gimenez-Arnau, C. Grattan, D. Pesqué, N. Planella-Fontanillas, L.S. Herzog, T. Buttgereit, H. Bonnekoh, D. Fomina, E. Kovalkova, M. Lebedkina [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2026. — Vol. 40. — № 1. — P. 67–78. — DOI: 10.1111/jdv.70027.

3) Can synthetic data allow for smaller sample sizes in chronic urticaria research? / A. Gutsche, P. Salameh, S. S. Jahandideh [et al.] // *Clinical and Translational Allergy : electronic journal*. — 2025. — Vol. 15. — № 8. — P. e70087. — DOI: 10.1002/clt2.70087.

Монографии:

1) Хроническая индуцируемая крапивница : монография / Фомина Д. С., Лебедкина М. С., Андренова Г. В. [и др.] // — Москва : ИД «АБВ-пресс», 2024. — 262 с. — ISBN 978-5-6051364-7-7. — Текст : непосредственный.

Свидетельства о государственной регистрации баз данных:

1) Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025621513 Российская Федерация. Данные пациентов с комбинированными формами индуцируемых крапивниц, подтверждённых провокационным тестированием – база данных : № 2025621513 : заявл. 27.02.2025 : опубл. 03.04.2025 / Фомина Д. С., Круглова Т. С., Лебедкина М. С., Ковалькова Е. В., Андрёнова Г. В., Никитина Е. А., Душкин А. Д., Лысенко М. А. [и др.] // Федерация службы по интеллектуальной собственности. — Бюллетень № 4.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Lebedkina, M. S. Chronic inducible urticaria: having more than one is common and clinically relevant / M. S. Lebedkina, E. V. Kovalkova, G. V. Andrenova, A. D. Dushkin, E. A. Nikitina, E. Kocatürk, M. Maurer, D. S. Fomina [et al.] // GUF 2024 : 7th GA²LEN Global Urticaria Forum, Berlin, 4–5 December 2024 : abstract book. — Berlin, 2024.

2) Данилычев, М. В. Измерение порогового значения температуры при провокационном тестировании пациентов с температурной крапивницей / М. В. Данилычев, Г. К. Мансуров, В. А. Кершнер, В. Е. Анциперов, Д. С. Фомина, М. А. Лысенко, Г. В. Андрёнова, А. А. Чернов, А. А. Колдунов, М. С. Лебедкина, И. В. Данилычева [и др.] // Акустооптические и радиолокационные методы измерений и обработки информации : труды XVII Международной науч.-техн. конференции, Суздаль, 23–26 сент. 2024 г. — Москва : Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН, 2024. — С. 303–307.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) «Измерение порогового значения температуры при провокационном тестировании пациентов с температурной крапивницей», XVII Международная научно-техническая конференция, 23-26 сентября 2024 г., Суздаль.

2) «Chronic inducible urticarial – Having more than one is common and

clinically relevant» 7th UCARE Global Urticaria Forum, 4-5 декабря 2024 г., постерный доклад, Берлин, Германия.

3) «Комбинированные индуцированные крапивницы – сложный фенотип. Премьера новой тематической монографии памяти Профессора Маркуса Маурера» Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием, 10-11 декабря 2024 г., Москва.

4) «Комбинированные ХИК – сложный фенотип. Премьера новой тематической монографии памяти Маркуса Маурера» Научно-практическая конференция «Современные практики референсных центров Ga2len: ACARE, UCARE, ADCARE», 14 декабря 2024 г., Москва.

5) «Assessment of antihistamine treatment response and critical triggerthreshold in patients with combined and standalone forms of chronic inducibleurticaria » UCARE Conference 2025, 4-5 декабря 2025 г., постерный доклад, Мумбаи, Индия.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Лебедкиной Марины Сергеевны «Клинико-лабораторные особенности сочетанных форм хронических индуцируемых крапивниц как отдельного фенотипа заболевания» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заключение принято на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Присутствовало на заседании 9 чел. Результаты голосования: «за» – 9 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 10 от 02 декабря 2025 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, заведующий кафедрой
клинической иммунологии и аллергологии
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



А.В. Караулов