

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации Львова Андрея Николаевича на диссертационную работу Данилычевой Инны Владимировны на тему «Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и терапевтические аспекты», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

### Актуальность темы выполненной работы

Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница (ХСК) – заболевание, основными симптомами которого являются волдыри и/или ангиоотеки. Из общего числа пациентов с хронической крапивницей у одной трети наблюдаются волдыри и ангиоотеки, у 30% - 40% изолированная крапивница, около 10% имеют изолированный ангиоотек. ХСК поражает 1-2% популяции. Население Москвы на 2022 год составляет 12 635 466 человек и 1% от этого количества - 126 355 человек. Большинство из них женщины. У всех пациентов с началом заболевания возникают проблемы в обычной жизни (социальная дезадаптация, абсентеизм на работе, сексуальная дисфункция), многие страдают депрессией. Само определение ХСК, включающее слово спонтанная, означает сохранение симптомов более 6 недель без известной причины. Хотя механизмы, формирующие ХСК полностью не изучены, в последние годы были достигнуты важные успехи в раскрытии патофизиологии крапивницы. Крапивница всегда считалась заболеванием, ассоциированным с тучными клетками, в настоящее время стало известно, что в развитии болезни имеет значение нарушение регуляции как тучных клеток, так и базофилов с их последующей активацией и дегрануляцией, а также участие других клеток, например, эозинофилов, Т- и В-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток. Совсем недавно началось обсуждение двух основных механизмов патогенеза хронической крапивницы. Первый включает в себя нарушение регуляции внутриклеточных сигнальных путей в тучных клетках и базофилах, что приводит к дефектам в функционировании этих клеток. Второй включает образование аутоантител IgG к FcεRI или IgE как на тучных клетках, так и на базофилах (аутоиммунитет II типа) или участие аутоантител IgE, направленных на аутоантигены, например, пероксидазу щитовидной железы, ДНК, IL-24 (аутоиммунный тип I или аутоаллергия). Представление о ХСК как о хроническом

воспалительном заболевании кожи, в котором участвуют различные воспалительные клетки и медиаторы, позволили разработать новые терапевтические средства, направленные на конкретные молекулярные мишени. Показаны генетические аспекты патогенеза ХСК.

В контексте детального обследования пациентов с ХСК, важна роль биомаркеров заболевания. Биомаркер - это объективно измеряемая характеристика, которая может быть использована в качестве индикатора нормального или патогенного биологического процесса, а также для определения фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство. При крапивнице, и особенно при хронической спонтанной крапивнице, надежный биомаркер был бы очень полезен не только для оценки активности, тяжести и продолжительности заболевания, но и для прогнозирования эффективности лечения, скорости наступления эффекта. К потенциально применимым биомаркерам хронической спонтанной крапивницы можно отнести общий IgE, СРБ, тест с аутосорбцией, IgG анти-ТРО. По имеющимся данным исходные уровни IgE, как правило, ниже у лиц, не ответивших на лечение, а более высокие исходные уровни IgE предсказывают лучший ответ на омализумаб. Уровни СРБ, чувствительного маркера воспаления показывают корреляцию с активностью и тяжестью заболевания. Положительный тест ASST по некоторым данным коррелирует с тяжестью заболевания. Данные в отношении IgG анти-ТРО противоречивы. Лучшее понимание роли этих биомаркеров при крапивнице может послужить обоснованием для будущих стратегий лечения, а также для эффективных рекомендаций по ведению пациентов.

Фенотипирование крапивницы проводится по длительности заболевания: острая и хроническая формы наличием у пациента волдырей, и/или ангиоотеков, наличием или отсутствием триггеров (индуцированная крапивница). Разделения по степени тяжести не существует. Это приводит к тому, что не существует различий по объему и качеству медицинской помощи разным когортам пациентов.

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по диагностике, ведению ХК даны четкие этапные инструкции лечению пациентов. Но несмотря на кажущуюся определенность, остается много вопросов о маркерах эффективности препаратов всех трех этапов, а детали лечения Омализумабом не отражены в официальной инструкции. Это вызывает много вопросов у врачей, занимающихся ведением пациентов с ХСК.

По нашему мнению, данное исследование решает проблемы выделения подгрупп пациентов с ХСК, требующих различных подходов к диагностике и ведению, раскрывает некоторые аспекты патогенеза ХСК на основании изучения генетических характеристик пациентов, дает ответы на практические вопросы врачей о деталях применения Омализумаба для лечения ХСК.

## **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертант подвергла тщательному анализу отечественную и международную литературу по теме исследования. Проведен тщательный анализ полученных результатов, материал систематизирован, обработан с применением современных методов статистического анализа. Уровень проведенного исследования позволил обосновать научные положения, вынесенные на защиту.

Выводы согласованы, подтверждаются результатами исследования и соответствуют поставленным задачам и отражают научную и практическую значимость работы.

## **Достоверность и новизна исследования, полученных рекомендаций**

Работа проведена на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методик лабораторного обследования. Результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана их воспроизводимость, проведен сравнительный анализ данных, полученных автором и других исследователей по рассматриваемой проблеме. Автором использованы современные методики обработки результатов исследования. Группы пациентов с ХСК и группа сравнения в генетическом фрагменте сформированы в соответствии поставленными задачами, их численность достаточна для обоснованных заключений.

Следующие данные, полученные автором, являются основными: даны характеристики тяжелой формы ХСК (отсутствие ответа на H1 антигистаминные препараты, потребность в системных ГКС, сопутствующая индуцированная крапивница и ХАИТ, более частое выявление лейкоцитоза, симптомов неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго, антигена *H. pylori*). Это позволит дифференцированно подходить к обследованию и лечению пациентов. Вкладом в понимание патомеханизма ХСК является анализ распределения специфичностей HLA-DRB1 и ассоциация ХСК с RTRN22 1858T (rs2476601) генотипом. Указание на уровень общего IgE как на прогностический маркер эффективности терапии ГИБТ позволит расширить спектр обязательного обследования пациентов с ХСК для выявления пациентов, которым показано лечение Омализумабом и тех пациентов, которых необходимо без промедления перевести на следующую ступень лечения. Автором показаны возможности гибкого дозирования Омализумаба при ХСК. Автором показана способность Омализумаба оказывать болезнь-модифицирующее действие у значительной части пациентов на терапию.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Автором показана возможность разделения общей группы пациентов с ХСК на подгруппы по тяжести течения и выделения фенотипа тяжелой формы ХСК, связанного с ответом на терапию антигистаминными препаратами, потребностью в ГКС-терапии, сопутствующей индуцированной крапивницы, клиническими признаками аутоиммунной патологии, показателями общего клинического анализа крови, выявлением антигена H. pylori. Автором доказана необходимость расширения спектра обследования пациентов, подлежащих терапии Омализумабом: рекомендовано исследование базального уровня общего IgE как дополнительного к имеющемуся обязательному спектру обследования пациентов с ХСК. Это позволит принимать взвешенное решение о продолжении или прекращении терапии Омализумабом, своевременном начале иммуносупрессивной терапии циклоспорином. Автором впервые в России показана возможность индивидуальных схем ГИБТ у половины пациентов с ХСК (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно). Фрагмент работы, посвященный молекулярно-генетическому исследованию, позволил установить дополнительные риски развития ХСК.

Полученные результаты используются в составлении образовательных программ для студентов медицинских вузов и программ постдипломного образования врачей.

### **Полнота освещения основных результатов диссертации**

По результатам исследования автором опубликованы 39 работ, в том числе 9 научных статей 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 соисканий ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 20 иных публикаций по результатам исследования, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 5 зарубежных конференций).

### **Внедрение полученных результатов и рекомендации по их использованию**

Полученные результаты внедрены работу клинических отделение ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, используются при составлении образовательных программ для студентов медицинских вузов и программ постдипломного образования врачей.

Результаты диссертационного исследования были учтены при создании «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы» (утверждены президиумом РААКИ и одобрены Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2015 году), «Системы поддержки принятия врачебных решений. аллергология-иммунология» Клинические протоколы лечения / Москва, 2021.

Результаты диссертационного исследования были учтены при создании Федеральных клинических рекомендаций. Крапивница. Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 5. С. 47-62.

Результаты диссертационного исследования были учтены при создании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы. Российский аллергологический журнал. 2016.

#### **Личный вклад автора**

Автором лично проведена работа по анализу литературных источников, разработке концепции и дизайна исследования, клиническому обследованию, внесению информации в базу данных, анализу данных инструментальных и лабораторных методов обследования, оценке результатов лечения, статистическому анализу, формулированию выводов и практических рекомендаций. Автор является непосредственным участником создания отечественных и европейских клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической крапивницей. Таким образом, настоящая работа является самостоятельным научным трудом И. В. Данилычевой.

#### **Оценка содержания и оформления работы**

Диссертационная работа Инны Владимировны Данилычевой имеет традиционную структуру, изложена на 254 страницах печатного текста и состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования; а также из обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Работа содержит 43 таблицы и 66 рисунков. Библиографический указатель включает 389 источников, из них 56 отечественных и 333 — зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, доказывая ее анализом литературы по теме исследования, формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную и практическую значимость работы.

В литературном обзоре изложены современные представления о разных звеньях патогенеза крапивницы. Достаточное внимание уделено обследованию пациентов с хронической спонтанной крапивницей, необходимость сокращения спектра обследования и четкого обоснования расширения этого спектра. Отдельное место занимает описание

иммуно-биологического препарата для лечения ХСК – Омализумаба. Приведены доказательства эффективности и безопасности препарата, нерешенных вопросов применения Омализумаба. Фрагменты литературного обзора отражают цели и задачи исследования. В целом, обзор читается с большим интересом.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит подразделы, посвященные дизайну исследования, методам обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей, методам оценки эффективности антигистаминной терапии и применения глюкокортикостероидной терапии, анализу эффективности, скорости наступления эффекта, длительности ремиссии, переносимости Омализумаба у пациентов с хронической спонтанной крапивницей и статистическому анализу полученных результатов. Этот раздел показывает обоснованность и достаточность планируемого исследования.

В главе «Результаты исследований. Многофакторный анализ пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Генетические исследования» показаны результаты клинического и лабораторного обследования ХСК, многофакторного анализа пациентов с целью выделения различной степени тяжести ХСК исследуемой группы. В генетическом фрагменте отражены данные распределения специфичностей аллелей HLA-DRB1 у пациентов ХСК, распределения однонуклеотидных полиморфизмов. Интересен фрагмент, описывающий участие врачей разных профилей в ведении пациентов с ХСК. В этой главе описаны результаты характеристики тяжелой ХСК: отсутствие ответа на H1 антигистаминные препараты ( $p < 0,001$ ), потребность в системных ГКС ( $p = 0,006$ ), сопутствующая индуцированная крапивница ( $p = 0,015$ ), сопутствующий ХАИТ ( $p = 0,006$ ), более частое выявление лейкоцитоза ( $p = 0,016$ ), симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ( $p = 0,001$ ), выявление антигена *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) (0,001); впервые показано, что полиморфный вариант 1858C>T (rs2476601) гена RTPN22 связан с повышенным риском развития ХСК.

В «Результаты исследований. Анализ группы пациентов хронической спонтанной крапивницей, получивших терапию Омализумабом» описаны детали терапии Омализумабом: скорость и эффект, длительности лечения и ремиссии после прекращения терапии, причины прекращения лечения, изменение дозы и интервала между инъекциями или того и другого одновременно. В этой главе содержатся данные о том, что высокий базальный уровень общего IgE является прогностическим маркером быстрого и эффективного ответа на терапию Омализумабом, в то время как низкий уровень общего IgE характерен для пациентов с медленным ответом и без ответа.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит анализ полученных

результатов, сравнивает их с результатами отечественных и зарубежных исследователей.

Заключения и выводы соответствуют поставленным задачам и являются логичным результатом обсуждения.

С большим интересом прочитаны «Клинические примеры», являющиеся иллюстрацией реального врачебного опыта диссертанта.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования.

Настоящее исследование имеет перспективы развития темы и продолжения исследований в выбранном направлении.

### **Замечания по содержанию и оформлению работы**

Принципиальных замечаний, влияющих на оценку качества выполнения и оформления диссертационного исследования нет. Выявлены опечатки, мелкие ошибки оформления, они не являющиеся значимыми.

В качестве дискуссии можно предложить вопрос:

1. Все ли пациенты с клиническими признаками аутоиммунных заболеваний консультированы ревматологом? Имелась ли у них регрессия этих признаков на фоне эффективного лечения?
2. Как Вы можете ответить на вопрос о практической значимости теста с аутосывороткой? Надо ли рекомендовать его к обязательному исполнению?
3. Насколько необходимо генетическое обследование пациентов с ХСК в реальной практике?
4. Что Вы советуете делать в случае отсутствия эффекта всех трех этапов лечения?

### **Заключение**


Диссертационная работа Данилычевой Инны Владимировны «Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и терапевтические аспекты», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, является законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема в области клинической иммунологии и аллергологии: даны новые сведения о генетических аспектах патогенеза заболевания и рисках его развития, предложено обоснованное расширение спектра обследования пациентов и фенотипическая характеристика тяжелой формы ХСК на основе клинико-лабораторного обследования, что позволит достичь цели терапии в более короткие сроки.

Диссертация не содержит недостоверных сведений в опубликованных соискателем

ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По актуальности темы, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных данных, обоснованности выводов, представленная работа полностью соответствует требованиям п.15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (14.01.10 – Кожные и венерические болезни).

  
А.Н. ЛЬВОВ

Подпись д.м.н., профессора Львова Андрея Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

  
И.В. Зверков

«30» августа 2022



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» (ФГБУ ДПО «ЦГМА») Управления делами Президента Российской Федерации.

121359, ул. Маршала Тимошенко д.19, с.1А

Телефон: +7 (499) 149-58-27

E-mail: org@cgma.su