

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА, ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА КАФЕДРЫ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ С КУРСОМ КОСМЕТОЛОГИИ ФАКУЛЬТЕТА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ» (ФГАОУ ВО РУДН) (14.01.10) ТАМРАЗОВОЙ ОЛЬГИ БОРИСОВНЫ НА ДИССЕРТАЦИОННУЮ РАБОТУ ДАНИЛЫЧЕВОЙ ИННЫ ВЛАДИМИРОВНЫ НА ТЕМУ «ХРОНИЧЕСКАЯ СПОНТАННАЯ КРАПИВНИЦА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ», ПРЕДСТАВЛЕННОЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 14.03.09 – КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ, АЛЛЕРГОЛОГИЯ.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – является междисциплинарной проблемой, в решении которой принимают участие аллергологи, дерматовенерологи, а также другие специалисты терапевтической направленности. Широкий спектр специалистов обусловлен распространенностью этого заболевания и многофакторностью его патогенеза.

В развитие ХСК вовлечен большой спектр клеточно-молекулярных процессов, включая генетическую предрасположенность, иммунную дисрегуляцию, нейрогормональные, коагуляционные и другие нарушения. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза хронической крапивницы, многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

Важное значение для клинического ведения пациентов имеет фенотипирование пациентов с ХСК, которое должно учитывать не только патофизиологические механизмы, но и особенности течения заболевания, а также ответ на терапию. Это позволит разделить общую когорту пациентов с ХСК на группы, характеризующиеся определенными признаками и дифференцированно определять тактику их обследования и ведения.

В настоящее время научно-медицинское сообщество решает вопрос об унификации методов диагностики и лечения, а с другой стороны стремится к персонализации подходов к ведению этого заболевания.

Учитывая социальную значимость ХСК, недостаточное понимание ее патогенеза, отсутствие полного терапевтического контроля заболевания у многих пациентов — поиск

новых диагностических и лечебных подходов является актуальной задачей современных исследований.

ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Для решения исследовательских задач диссертант применил различные варианты организации исследования, создав дизайн, включающий проспективное продольное, проспективное однократное и ретроспективное однократное исследования. Работа выполнена в отделении аллергологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в 2003–2019 гг. в условиях реальной клинической практики. Выборка пациентов была достаточной для формулирования обоснованных заключений. Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании с применением актуальных лабораторных методик, продемонстрирована их воспроизводимость. Описательный и сравнительный анализ и статистическая обработка полученных данных проведены с помощью современных статистических методов. Уровень выполненного исследования позволил в полном объеме обосновать положения, вынесенные на защиту. Выводы согласованы, подтверждены результатами исследования и объясняют поставленные задачи.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Изучаемая идея базируется на анализе практики и обобщении передового опыта. В работе использовано сравнение данных, полученных автором и других исследователей по рассматриваемой тематике. Впервые были определены корреляционные взаимосвязи между отсутствием ответа на H1 антигистаминные препараты, потребностью в системных ГКС, наличием сопутствующей индуцированной крапивницы, ХАИТ, уртикарного васкулита, симптомов неспецифического воспаления, наличием антигена *H.pylori* и тяжестью течения хронической спонтанной крапивницы. На основании указанных корреляций выделен и охарактеризован фенотип тяжелой хронической ХСК.

Также в работе успешно сделана попытка расширения понимания патогенеза хронической спонтанной крапивницы, акцентирована роль аутоиммунных нарушений, впервые выявлен генетический маркер (полиморфный вариант 1858C> T (rs2476601) гена RTPN22) указывающий на риск развития этого заболевания.

Кроме того, по результатам проведенного исследования был уточнен прогностический маркер эффективности терапии ГИБТ, что позволит более рационально принимать решение по тактике лечения и снизить финансовые затраты органов здравоохранения.

В работе было доказано болезнь-модифицирующее влияние Омализумаба на течение заболевания у пациентов с ХСК с полным ответом на терапию, что позволяет с большой долей вероятности прогнозировать результаты проводимого лечения.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ ДИССЕРТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов для проведения широкого общеклинического, аллергологического исследования, определения аутоиммунных маркеров, сопутствующих инфекционных заболеваний, а также генетически-молекулярного исследования. Клинико-лабораторные признаки неспецифического воспаления, аутоиммунной патологии, выявление антигена *H. pylori* наряду с особенностями терапевтической тактики (ответ на антигистаминную терапию, потребность в системных ГКС), а также с наличием или отсутствием сопутствующей индуцированной крапивницы легло в основу определения фенотипа «Тяжелой формы ХСК». Фенотипирование заболевания позволит персонализированно подходить к пациентам с ХСК, индивидуально определяться с объемом диагностического поиска и выбора терапии.

Определение базального уровня общего IgE у пациентов, требующих ГИБТ, позволит рационально устанавливать длительность терапии Омализумабом, своевременно переходить на альтернативные варианты лечения (например, циклоспорин). Интересным фрагментом работы является обоснование возможности применения оригинальных схем ГИБТ у пациентов с ХСК (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно).

Полученные результаты работы в настоящее время уже применяются в клинической практике и используются в образовательных программах.

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 используются в условиях ежедневной клинической практики в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, 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 отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, разработана основная концепция и дизайн исследования. Автор непосредственно принимал участие на всех этапах выполнения диссертационного исследования: в получении и обработке исходных данных, с последующим анализом и интерпретацией полученных результатов, формулированию выводов и практических рекомендаций. Результаты работы легли в основу создания отечественных и европейских клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической крапивницей.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа Данилычевой И.В., построена по общепринятому плану: состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования, а также из обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Во «Введении» автор обосновывает актуальность, научную и практическую значимость работы, излагает цель и задачи исследования. В «Обзоре литературы» описаны современные представления о патогенезе крапивницы, даны аргументированные пояснения по обследованию пациентов, которое является многоцелевым процессом, призванным подтвердить диагноз, провести дифференциальную диагностику, выявить коморбидные заболевания и предикторы тяжести, длительности заболевания, ответа на терапию. Определены основные принципы и этапы медикаментозной терапии хронической крапивницы, подробно рассказано о роли и особенностях применения ГИБТ у пациентов с ХСК.

В главе «Материалы и методы исследования» описан многоуровневый дизайн исследования, описана группа пациентов, включенных в исследования, представлена методическая часть работы, с описанием лабораторно-инструментальных методик, проведен анализ эффективности традиционной терапии пациентов с ХК (антигистаминная, ГКС-терапия), а также описаны особенности применения ГИБТ (эффективность, безопасность, прогноз). Описаны статистические методы обработки полученных результатов

В главе «Результаты исследования», представлен большой клинико-лабораторный материал, полученный автором в результате проведенной работы. Результаты иллюстрированы рисунками и таблицами, что делает материал более наглядным и значительно упрощает его восприятие.

В главе, посвященной обсуждению результатов, автор подробно анализирует полученные результаты, подводит итоги проведенной работы. Интерпретация результатов исследования проводится в сравнении с имеющимися данными по этой теме в мировой практике.

Выводы сформулированы четко и логично, отражают полученные результаты, научно обоснованы и достоверны, полностью соответствуют поставленным задачам, свидетельствуют о завершенности работы в целом.

Диссертационная работа Данилычевой И.В. изложена на 254 страницах печатного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 66 рисунками. Библиографический указатель включает 389 источников, из них 56 отечественных и 333 — зарубежных.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования.

Замечания по содержанию и оформлению работы

Принципиальных замечаний, влияющих на оценку качества выполнения и оформления диссертационного исследования нет. Недостатком оформления работы являются рисунки с отсутствием перевода текстовой информации на русский язык, опечатки.

Просьба ответить на возникшие по мере прочтения работы вопросы:

1. Каким образом Вы решили рекомендовать терапию Омализумабом беременным?
2. Кто входил в группу условно здоровых доноров?
3. Какие данные об эффективности циклоспорина у пациентов с отсутствием эффекта Омализумаба?
4. Почему Вы не указали в результатах появление ответа на H1-АГ препараты при успешном лечении Омализумабом?

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: дана углубленная клиническая и лабораторная характеристика пациентов с ХСК с выделением фенотипа тяжелого течения заболевания, предложена оптимизация генно-инженерной биологической терапии и получены новые данные, указывающие на аутоиммунный механизм развития ХСК.

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 с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» ФНМО МИ РУДН.

О. Тамра

О.Б. Тамразова

Подпись д.м.н., профессора О.Б. Тамразовой заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РУДН

к.м.н., доцент



(Доцент О.Б.)

«*29 августа*» 2022

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
(ФГАОУ ВО РУДН)

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: rudn@rudn.ru

Телефоны: +7 (499) 936-87-87