

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Ненашевой Натальи Михайловны на диссертационную работу Данилычевой Инны
Владимировны на тему «Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и
терапевтические аспекты» на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы выполненной работы

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – распространенное заболевание, отрицательно влияющее на все стороны жизни пациента, его окружения и являющееся бременем для органов здравоохранения. Проблема эффективного лечения ХСК тесно связана со знаниями о патогенезе заболевания. Если 20 лет назад понимание патогенеза крапивницы было сосредоточено на ведущей роли тучных клеток и базофилов, то в настоящее время пришло понимание многих причин активации этих клеток и возможностей влияния на эти механизмы. Иммунная и не иммунная активация клеток, нарушения сигнальных внутриклеточных механизмов, участие системы коагуляции, реализация генетического потенциала – неполный, но определяющий клиническую картину спектр звеньев патогенеза ХСК.

Помимо обсуждаемых механизмов, представляет интерес генетический фактор, вероятно влияющий на развитие крапивницы, особенности ее течения и ответ на терапию. Целый ряд тяжелых заболеваний человека ассоциирован с наличием в его геноме тех или иных аллельных вариантов HLA генов, а особенно DRB1 гена, характеризующегося выраженным полиморфизмом. Выявление точечных полиморфизмов расширит понимание патомеханизмов развития заболевания и позволит создавать таргетные препараты для лечения крапивницы. Так однонуклеотидный полиморфизм в гене PTPN22, кодирующем тирозиновые фосфатазы может указывать на вероятность развития сахарного диабета I типа, ревматоидного артрита и ряда других аутоиммунных заболеваний. Существуют данные о полиморфизмах в гене PTPN22 у пациентов с ХСК.

Несмотря на рекомендуемый алгоритм обследования при ХСК, у пациентов и врачей сохраняется неудовлетворенность результатами обследования и сомнения в «спонтанности» крапивницы. Остается также неясной диагностическая ценность выявляемых клинико-лабораторных отклонений от референсных значений и их связь с тяжестью болезни, ответом на терапию. Известно, что более тяжелое течение крапивницы, сопутствующие ангиоотек (АО) и индуцируемые крапивницы, положительный тест с аутосывороткой являются предикторами более продолжительного течения болезни.

Группа пациентов с ХСК не является однородной. Различия касаются тяжести заболевания, его длительности, эффективности терапии. Легкое течение, как правило, связано с эффективностью H1-антигистаминных препаратов в лицензированных дозах, отсутствием сопутствующих ангиоотечков и индуцирующих крапивниц. Фенотипирование крапивницы проводится по наличию у пациента волдырей, и/или ангиоотечков. Степень тяжести не охарактеризована. А ведь группы пациентов с разной степенью тяжести могут потребовать разных подходов к обследованию и лечению.

В действующем согласительном документе по ведению крапивницы (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) сформулирована цель лечения крапивницы – достижение полного контроля симптомов. Рекомендованные для лечения лекарственные препараты немногочисленны, но даже для этих лекарственных средств не существует прогностических маркеров эффективности и длительности приема. Одобренный по расширенным показаниям в 2014 году Омализумаб - единственный биологический препарат, применяемый в реальной клинической практике для лечения ХСК. Считается, что лечение ХСК Омализумабом является симптоматическим, а не болезнь-модифицирующим. Использование Омализумаба в реальной практике подтвердило его эффективность и безопасность, но оставило много вопросов о прогнозах эффективности, режимах дозирования, сроках терапии и длительности ремиссии после ее окончания.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Данилычевой И.В. является крайне актуальным и способствует лучшему пониманию патогенеза ХСК, открывает перспективы фенотипирования заболевания на основании оценки клинических и лабораторных данных обследования пациентов, позволяет решить частные, но принципиальные вопросы терапии Омализумабом, единственного в настоящее время иммунобиологического препарата для лечения ХСК.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертант внимательно проанализировала отечественную и международную литературу, касающуюся изучаемых вопросов. Содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования. Объем исследования достаточен и включает 381 пациента с диагнозом хроническая крапивница, из которых выделено 317 пациентов с диагнозом ХСК, среди которых для изучения специфичностей гена DRB1 из общей группы (n=381) отобрано 226 пациентов с ХСК, а в группу по исследованию ОНП из общей группы отобран 101 пациент, в группу сравнения вошло 108 условно здоровых доноров без

диагноза ХСК. Для изучения особенностей терапии пациентов с ХСК Омализумабом проведено проспективное продольное исследование, в которое из общей группы (n=381) отобран 91 пациент, получавших терапию Омализумабом (Ксоларом®) в отделении аллергологии ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» с апреля 2014 года по май 2019 года. 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; и показавший их однонаправленность. Автором использованы современные методики обработки результатов исследования, группы обследованных пациентов и условно-здоровых доноров подобраны правильно, их численность достаточна для формулирования обоснованных заключений.

Можно выделить следующие данные, полученные автором: выявлены характеристики тяжелой формы ХСК, к которой относятся 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*. Выделение тяжелой формы ХСК открывает возможности создания регистра пациентов ХСК с перспективой точных фармакоэкономических расчетов обследования и необходимой терапии. Анализ распределения специфичностей HLA-DRB1 и ассоциация ХСК с RTPN22 1858T (rs2476601) генотипом указывает на участие аутоиммунных нарушений в формировании заболевания. Несомненно ценным является использование уровня общего IgE как положительного и отрицательного прогностического маркера эффективности терапии ГИБТ. Автором показаны возможности изменения режимов и доз ГИБП при ХСК. Автором показана способность Омализумаба оказывать болезнь-модифицирующее действие у половины пациентов с полным ответом 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. Результаты диссертационного исследования были учтены при создании «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы».

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 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 на основе анализа литературы по теме исследования, убедительно формулирует цель и задачи исследования, раскрывает

научную и практическую значимость работы.

В литературном обзоре изложены современные представления о патогенезе крапивницы, включая роль тучных клеток и базофилов, описание нарушений внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов, аутоиммунной теории хронической крапивницы, генетических аспектов патогенеза хронической крапивницы. Достаточное внимание уделено обследованию пациентов с хронической спонтанной крапивницей и основным принципам и этапной медикаментозной терапии и месту Омализумаба в этапной терапии крапивницы. Фрагменты литературного обзора отражают цели и задачи исследования. Выделен отдельный фрагмент, посвященный нарушениям коагуляции при ХСК, и несмотря на то, что в цели и задачи данной работы этот аспект патогенеза ХК не входил, он открывает горизонты для дальнейших исследований, которые, безусловно, будут продолжаться автором. В целом, обзор прекрасно структурирован и читается с большим интересом, представляя собой современный анализ состояния проблемы ХСК.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит шесть подразделов, посвященных дизайну исследования, методам клиничко-лабораторного и инструментального обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей, анализу 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. Объем и содержание раздела обосновывают достаточность и обоснованность планируемого исследования.

В главе «Результаты исследований. Многофакторный анализ пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Генетические исследования» приведены результаты анализа демографических, клинических данных обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей, анализа данных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей, многофакторного анализа пациентов с различной степенью тяжести хронической спонтанной крапивницы, результаты генетического исследования, сравнительного анализа распределения специфичностей аллелей HLA-DRB1 у пациентов ХСК, сравнительного анализа однонуклеотидных полиморфизмов, участия врачей разных профилей в ведении пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Именно в этом разделе приведены результаты, позволившие дать фенотипическую характеристику тяжелой ХСК. К характеристикам этого фенотипа относятся: 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 главе 4. «Результаты исследований. Анализ группы пациентов хронической спонтанной крапивницей, получивших терапию Омализумабом» приведена информация о разных аспектах терапии Омализумабом пациентов ХСК: скорости и полноте ответа, причинах прекращения лечения, длительности лечения и ремиссии после прекращения терапии, развитии ремиссии ХСК сроком от 3 до 53 месяцев у пациентов с полным ответом на терапию; сохранение эффективности ГИБТ в разных режимах терапии у половины пациентов ХСК (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно). Именно в этой главе приводятся данные, на основании которых выявлен положительный и отрицательный прогностический маркер эффективности терапии ГИБТ. 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 подводит итоги исследования, анализирует полученные результаты, сопоставляет их с результатами работ отечественных и зарубежных исследователей. Данная глава представляет особый интерес, т к содержит анализ, рассуждения и выводы большого и многолетнего исследования автора. Заключение и выводы соответствуют поставленным задачам и являются логичным результатом обсуждения.

Представляет интерес подраздел «Клинические примеры», как иллюстрация проведения работы на материалах реальной клинической практики и реальных человеческих судеб.

Итак, большой объем фактического материала, современные методы исследования и статистической обработки, научная обоснованность полученных результатов делают работу крайне актуальной для современного здравоохранения.

Хотелось бы особо отметить четкость и логичность изложения материала, что прослеживается на протяжении всей работы и создает целостное представление об исследовании и демонстрирует глубокое понимание проблемы автором. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована, представленные таблицы и графики наглядно отражают основные результаты. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В целом представленная диссертационная работа является законченным научно-квалификационным трудом, а поставленные автором задачи исследования выполнены на высоком научном и

профессиональном уровне. Важно отметить, что настоящее исследование имеет перспективы развития темы и продолжения исследований в выбранном направлении.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Замечания по содержанию и оформлению работы

Принципиальных замечаний, влияющих на оценку качества выполнения и оформления диссертационного исследования нет.

В качестве дискуссии можно предложить вопросы:

1. Просьба объяснить значение базофильного активационного теста. Почему Вы не включили этот тест в исследование?
2. Результаты, выходящие за пределы референсных значений, имеющие клиническое значение позволили провести терапию сопутствующей патологии у пациентов ХСК. Как это повлияло на течение ХСК?
3. В клиническом случае №3 пациентке рекомендовали антибактериальную терапию и габриглобин? При этом не исследован сывороточный IgG.

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: дано представление о фенотипически отличных вариантах течения ХСК по степени тяжести, расширении знаний о патогенезе ХСК на основании генетических исследований, расширении возможностей иммунобиологической анти-IgE терапии и ее индивидуализации.

Диссертация не содержит недостоверных сведений в опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

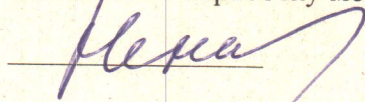
По актуальности темы, объему выполненных исследований, научной новизне,

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:

Ненашева Наталья Михайловна
доктор медицинских наук (14.03.09),
профессор, заведующая кафедрой аллергологии
и иммунологии ФГБОУ ДПО
Российская Медицинская Академия
Непрерывного Профессионального Образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Согласна на обработку моих персональных данных



Подпись профессора Н.М. Ненашевой заверяю:


Ученый секретарь ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России

д.м.н., профессор

«29»



 Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1
Тел.: +7 (499) 252-21-04; e-mail: rmaro@rmaro.ru