

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело №74.01-24/094-2022

решение диссертационного совета от 20 сентября 2022 года № 13

О присуждении Данилычевой Инне Владимировне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и терапевтические аспекты» в виде рукописи по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология принята к защите 21 июня 2022 г., протокол № 5, диссертационным советом ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0465/Р от 28.05.2020 г.).

Данилычева Инна Владимировна, 1961 года рождения, в 2005 году окончила «Московский медицинский стоматологический институт» г. Москва, по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук «Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика специфической иммунотерапии поллинозов водно-солевыми аллергенами из пыльцы тимофеевки в сочетании с бета-каротином и аскорбиновой кислотой» защитила в 1997 году в диссертационном совете при ФГБНУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России.

Данилычева Инна Владимировна с 2010 года работает ведущим научным сотрудником отделения «Аллергология», ФГБНУ «Институт иммунологии» ФМБА России по настоящее время.

Диссертация на тему «Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и терапевтические аспекты» по специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология выполнена в отделения «Аллергология», ФГБНУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России.

Научный консультант:

– доктор медицинских наук, профессор, Ильина Наталья Ивановна, ФГБНУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, заместитель директора по клинической работе, главный врач клиники института.

Официальные оппоненты:

- Ненашева Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующая кафедрой
- Тамразова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования, профессор кафедры
- Львов Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская

академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, доцентом, Пампурой Александром Николаевичем – Заведующим отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева указала, что диссертационная работа Данилычевой Инны Владимировны на тему «Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и терапевтические аспекты», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки России от 23.10.2017 N 1027 (ред. от 23.03.2018) Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени), является законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной проблемы в области клинической иммунологии и аллергологии, а именно: оптимизации диагностики и ведения пациентов с хронической спонтанной крапивницей, уточнение патогенеза заболевания. Это имеет важное социальное и экономическое значение для развития медицины, а именно для клинической иммунологии и аллергологии. По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов работа 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 по специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки России от 23.10.2017 N 1027 (ред. от 23.03.2018) Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени).

Соискатель имеет 42 научных публикаций, из них 39 публикаций по теме диссертации, общим объемом 7,2 печатных листа, 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).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Данилычева, И.В.** Тяжелая крапивница /Данилычева И.В., Шульженко А.Е. // **Российский аллергологический журнал.** 2017. Т. 14. № 3. С. 64-75.
2. **Данилычева, И.В.** Доказательное лечение рефрактерной формы хронической крапивницы /Данилычева И. В. // **Российский аллергологический журнал.** – 2014. – № 6. – С. 63-69. – EDN TNEAHL.

3. **Данилычева, И.В.** Хроническая спонтанная крапивница или уртикарный васкулит? Дорощеева И.В., Данилычева И.В., Шульженко А.Е. // **Российский Аллергологический Журнал.** - 2021. - Т. 18. - №4. - С. 149-155. doi: 10.36691/RJA1494.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Смоленск – Мешковой Раисы Яковлевны; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань – Скороходкиной Олеси Валерьевны; доктора медицинских наук, профессора кафедры иммунологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь – Ухановой Ольги Петровны; доктора медицинских наук, профессор РАН, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва – Вишневой Елены Александровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных

направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана тактика фенотипирования пациентов с выделением тяжелой формы хронической спонтанной крапивницы на основании клинических и лабораторных данных, направленная оптимизацию обследования и определения стратегии лечения этой группы пациентов.

Доказано, терапия Омализумабом оказывает болезнь-модифицирующий эффект, приводящий к ремиссии половину пациентов с полным ответом на генно-инженерную биологическую терапию.

Доказано, влияние генетических факторов, являющихся маркером аутоиммунного компонента патогенеза, на развитие хронической спонтанной крапивницы.

Доказана необходимость расширения спектра обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей, подлежащих терапии Омализумабом с целью определения эффективности и скорости наступления эффекта Омализумба.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании проведенных исследований впервые был выделен фенотип тяжелой формы хронической спонтанной крапивницы, связанный с ответом на терапию антигистаминными препаратами, потребностью в глюкокортикостероидной терапии, с сопутствующей индуцированной крапивницей, с клиническими признаками аутоиммунной патологии, с показателями общего клинического анализа крови, с выявлением антигена *H. pylori*.

На основании детального изучения особенностей терапии Омализумабом пациентов с хронической спонтанной крапивницей доказана

необходимость расширения спектра обследования пациентов, подлежащих этому лечению. 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. Исследование базального уровня общего IgE наряду с клинической оценкой состояния пациента позволит принимать доказательное решение о продолжении или прекращении терапии Омализумабом, своевременно начать иммуносупрессивную терапию циклоспорином в соответствии с этапным лечением пациентов с ХСК, сократить финансовое бремя системы здравоохранения.

На основании анализа результатов исследования доказана возможность индивидуального дозирования Омализумаба у половины пациентов с хронической спонтанной крапивницей (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно). Эти схемы позволяют ввести гибкое дозирование препарата в разных диапазонах интервалов между введениями Омализумаба. Проведена модернизация методологии изменения режимов и доз Омализумаба при хронической спонтанной крапивнице. Доказано болезнь-модифицирующее действие Омализумаба.

В фрагменте работы, посвященному молекулярно-генетическому исследованию, приведены доказательства существования дополнительных маркеров аутоиммунного генеза хронической спонтанной крапивницы: превышение встречаемости специфичностей HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*14, а также ассоциацию хронической спонтанной крапивницы с полиморфизмом R7PN22 1858T (rs2476601).

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в практику работы отделений клиники «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,

принимаются во внимание при создании отечественных клинических рекомендаций по диагностике и ведению крапивницы, докладываются врачам на циклах усовершенствования, на научно-практических конференциях. Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в специализированной клинической практике на уровне областных и федеральных учреждений практического здравоохранения для повышения эффективности и безопасности ведения пациентов с хронической спонтанной крапивницей, особенно тяжелой формы заболевания. Целесообразно продолжение исследовательской работы в данном направлении с целью разработки регистра пациентов с хронической спонтанной крапивницей для оптимизации диагностики и ведения пациентов с хронической спонтанной крапивницей, определения доли пациентов, требующих проведения иммунобиологической и иммуносупрессивной терапии.

Определена перспектива фенотипирования пациентов с хронической спонтанной крапивницей с использованием маркеров тяжести заболевания: отсутствия ответа на H1 антигистаминные препараты, потребности в системных глюкокортикостероидов, сопутствующей индуцированной крапивницы, сопутствующего хронического аутоиммунного тиреоидита, более частого выявления лейкоцитоза, симптомов неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго, выявление антигена *H. pylori*.

Представлены схемы гибкого дозирования Омализумаба.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, идея исследования базируется на анализе практики, обобщении передового опыта; на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными и клиническими данными по теме диссертации; использовано сравнение данных, полученных автором и других исследователей по рассматриваемой тематике; установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами,

представленными независимыми источниками по данной тематике; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, группы обследованных подобраны правильно, их численность достаточна для выработки обоснованных заключений., оно характеризуется достаточным для выработки обоснованных заключений количеством объектов исследования (381 пациент). В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение которых утверждено Минздравом России.

Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (389 источников). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Достоверность исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и лабораторных исследований, а также статистическая обработка данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 39 научных работ, в том числе 9 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик,

сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществляла все этапы диссертационной работы и принимала непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

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

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени - 1, недействительных бюллетеней - нет.

