

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России профессор РАН,
доктор биологических наук
Ребриков Д.В.

« 06 » сентября 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертации 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 (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).

Актуальность темы выполненной работы

Хроническая крапивница (ХК) характеризуется развитием волдырей и/или ангиоотечков в течение более 6 недель. Распространенность заболевания составляет до 1% среди населения в целом по всему миру (в азиатских

странах до 3-4%), при этом чаще всего страдают лица в возрасте от 30 до 50 лет, а женщины поражаются примерно в два раза чаще, чем мужчины. ХК делится на два типа: хроническая спонтанная крапивница (ХСК), при которой симптомы возникают без специфических идентифицируемых внешних триггеров, и хроническая индуцируемая крапивница, симптомы которой провоцируются внешними физическими факторами (холодом, теплом, солнечным излучением, длительным и кратковременным давлением, вибрацией, аквагенным фактором, физической нагрузкой и контактным воздействием). ХСК встречается чаще, чем индуцированная крапивница и составляет почти две трети всех случаев хронической крапивницы. ХСК является непредсказуемым и мучительным заболеванием со значительным негативным воздействием на качество жизни пациентов, включая снижение производительности труда и отсутствие на работе, нарушение сна и повседневной деятельности, а также высокий уровень тревоги и психологического стресса. Кроме того, сопутствующий ангиоотек и/или индуцированная крапивница могут привести к еще более значительному ухудшению качества жизни пациентов. Нагрузка на систему здравоохранения связана со значительным прямыми и косвенными тратами. ХСК является заболеванием, связанным со значительным бременем для многих пациентов, поскольку зуд, высыпания и ангионевротический отек часто недостаточно контролируются, несмотря на информированность специалистов о клинических рекомендациях по ведению крапивницы. Этиология ХСК сложна и не раскрыта в достаточном для понимания объеме. Появляется все больше доказательств того, что IgE-зависимая дегрануляция тучных клеток кожи играет ключевую роль. Существует 2 типа аутоиммунных механизмов в развитии ХСК. Аутоиммунная ХСК типа I сопровождается образованием IgE к аутоантигенам, таким как, например, тиреопероксидаза, ДНК и интерлейкин 24. Аутоиммунный тип IIb сопровождается образованием IgG-аутоантитела к IgE или FcεRI. Кроме

того, третьим важным звеном патогенеза признаны нарушения внутриклеточных сигнальных механизмов. Генетический аспект исследования важен скорее пока теоретически, чем практически, т.к. может прояснить предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, что уже практически используется, например, для диагностики анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева). Генетические факторы, несомненно, вносят важный вклад в предрасположенность к развитию и прогрессированию ХСК.

Для изменения реальной практики обследования и лечения пациентов с ХСК регулярно появляются новые отечественные и зарубежные клинические рекомендации, отражающие современные установки по ведению пациентов с ХК. В настоящее время проводится активное обучение врачей первичного звена и, конечно, специалистов аллергологов-иммунологов и дерматовенерологов. Но как показали международные и отечественные наблюдательные исследования, например, AWARE, важным фактором неоптимального контроля пациентов является отсутствие следования врачами имеющимся рекомендациями. Кроме того, даже четкое выполнение рекомендаций не гарантирует успеха. Первая и основная линия лечения пациентов с ХСК неседативные H₁-антигистаминные препараты в разрешенной дозе, но при этом до 60% пациентов остаются неконтролируемыми. Почти у половины пациентов симптомы сохраняются даже на четырехкратной дозе.

В текущих клинических рекомендациях четко прописаны этапы обследования. Их объем минимален, введение новых рекомендаций требует доказательных исследований. Часто врачи выходят за рамки ограниченного спектра, пытаясь уйти от «спонтанности» заболевания. Кроме того, есть назрела необходимость выделения новых фенотипов ХСК по тяжести заболевания. Это разделение должно помочь в определении стратегий лечения, определения необходимых ресурсов дорогостоящей терапии, в частности, иммунобиологической, и определения маркеров ее

эффективности и продолжительности.

Единственный биологический препарат, применяемый в реальной клинической практике для лечения с 2014 году – Омализумаб. До сих пор считается, что Омализумаб – препарат симптоматической терапии, эффективный и безопасный, но нет данных о прогнозах эффективности, режимах дозирования, сроках терапии.

По нашему мнению, тема диссертационного исследования И.В. Данилычевой, посвященного изучению клинико-лабораторных, патогенетических и лечебных аспектов хронической спонтанной крапивницы, является актуальной.

**Научная новизна и ценность для развития медицинской науки
полученных результатов, сформулированных в диссертации
положений, выводов и рекомендаций.**

Автором показана возможность фенотипирования пациентов с ХСК по степени тяжести и выделена тяжелая форма ХСК, для которой характерны недостаточный или отсутствие ответа антигистаминные препараты, потребность в ГКС-терапии, наличие сопутствующей индуцированной крапивницы, симптомов неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго, более частое выявление лейкоцитоза периферической крови, выявление антигена H. pylori. Эти признаки в случае отсутствия доказанной причины их возникновения могут указывать на аутоиммунный характер заболевания, на большую длительность заболевания и, соответственно, лечения, более быстрый переход по этапам терапии и возможное доказательное увеличение объема обследования.

Автором доказана необходимость расширения спектра обследования пациентов, подлежащих терапии Омализумабом: рекомендовано исследование уровня общего IgE. Высокий уровень IgE общего может являться биомаркером эффективности терапии Омализумабом, а низкий уровень может быть связан с отсутствием эффективности и об

обоснованном переходе на этап иммуносупрессивной терапии циклоспорином.

Автором впервые в России показана возможность индивидуальных схем ГИБТ у половины пациентов с ХСК (снижения дозы, увеличения интервала между инъекциями или того и другого одновременно). Это касается пациентов с полным ответом на терапию Омализумабом.

Автор показала на возможное участие аутоиммунных нарушений в формировании ХСК, в фрагменте изучения распределения специфичностей HLA-DRB1 и ассоциации ХСК с RTPN22 1858T (rs2476601) генотипом.

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

Автор показала способность Омализумаба оказывать болезнь-модифицирующее действие у половины пациентов с полным ответом на терапию.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом внимательно проанализирована отечественная и международная литература, касающаяся изучаемых вопросов. Автором получен достаточный объем клинических и лабораторных данных, проведен тщательный анализ полученных результатов, материал систематизирован, обработан с применением современных методов статистического анализа. Работа выполнена в отделении аллергологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в 2003–2019 гг. в условиях реальной клинической практики. В изучаемую группу включен 381 пациент. Все пациенты находились на стационарном обследовании и лечении с диагнозом: «Хроническая спонтанная крапивница». Для изучения многофакторной характеристики пациентов с ХСК из общей группы (n=381) отобрано 317 пациентов. Оценивались демографические,

анамнестические данные заболевания; лабораторные показатели; данные аллергологического обследования; данные инструментального исследования; эффективность Н1-АГП; оценка тяжести заболевания в момент обследования и последующего наблюдения. Исследование было ретроспективным однократным. Для изучения специфичностей гена DRB1 из общей группы (n=381) отобрано 226 пациентов с ХСК, в группу сравнения вошло 108 условно здоровых доноров без диагноза ХСК. Исследование было проспективным однократным. В группу по исследованию ОНП из общей группы (n=381) отобран 101 пациент, в группу сравнения вошло 108 условно здоровых доноров без диагноза ХСК. Исследование было проспективным однократным. Уровень проведенного исследования позволил обосновать научные положения, вынесенные на защиту. Представленные в работе результаты опубликованы автором в высокорейтинговых научных журналах, соответствующих специальности диссертанта, а также обсуждены на отечественных и международных конференциях.

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

Диссертация построена по традиционному принципу, 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 иллюстрирована 43 таблицами и 66 рисунками. Библиографический указатель включает 389 источников, из них 56 отечественных и 333 – зарубежных.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

В работе получены данные о возможности разделения общей группы

пациентов с ХСК по тяжести заболевания и выделения тяжелой формы ХСК, требующей более интенсивного обследования, лечения, наблюдения. Выделение фенотипов по степени тяжести позволит в будущем создать регистр пациентов с разным течением ХСК для прогнозирования и оптимизации затрат системы здравоохранения.

На основе исследований базальных уровней общего IgE показана необходимость внесения в перечень обязательных для обследования пациентов, подлежащих терапии Омализумабом. Это позволит принимать прогнозировать продолжение или прекращение терапии Омализумабом.

На основе материалов исследования показана возможность изменения схем ГИБТ у половины пациентов с ХСК (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно).

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

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» и «Системы поддержки принятия врачебных решений. аллергология-иммунология».

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование посвящено решению актуальной научной проблемы по оптимизации диагностики и ведения пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Указанная область исследования соответствует паспорту 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), а именно изучению иммунитета (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях автора

Основные положения диссертации обсуждены на научно-практических форумах регионального, всероссийского и международных уровней. 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).

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями пункта 25 Положения «О порядке присуждения ученых степеней».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Представленная диссертационная работа – научно-исследовательский

труд, характеризующийся единством, носит целостный и завершённый характер. Работа написана хорошим литературным языком. Представленный автором иллюстративный материал отражает результаты проведенного исследования. Результаты данного исследования внедрены в работу клинических отделений в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, при составлении образовательных программ для студентов медицинских вузов и программ постдипломного образования врачей; использовались при создании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы.

Ключевые выводы диссертационного исследования можно использовать в работе центров компетенции по лечению пациентов с хронической крапивницей аллергологического-иммунологического, дерматовенерологического, а так же в работе врачей общего профиля.

Целесообразно продолжить настоящее исследование научным коллективам, приоритетным направлением которых является изучение патогенеза и лечения хронической спонтанной крапивницы.

Замечания и вопросы по диссертации

Существенных замечаний, касающихся содержания и оформления диссертационной работы Данилычевой Инны Владимировны нет. В диссертации выявлены опечатки, стилистически сомнительные обороты, которые не влияют на качество работы и не уменьшают общее положительное впечатление от исследования. Однако при изучении диссертационной работы возникли вопросы, требующие обсуждения:

1. Возможна ли экстраполяция данных работы на детскую популяцию?
2. Какое практическое значение имеет выявление признаков неспецифического воспаления, аутоиммунных заболеваний?
3. В критериях исключения есть уртикарный васкулит, но Вы выявляете у пациентов симптомы уртикарного васкулита. Нет ли противоречий?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

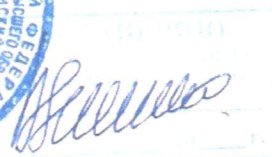
Диссертационная работа Данилычевой Инны Владимировны на тему «Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и терапевтические аспекты», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (по номенклатуре, утвержденной 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).
Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела аллергологии и
клинической иммунологии от 21.06.2022, протокол № 2.

Заведующий отделом аллергологии и
клинической иммунологии НИКИ
педиатрии и детской хирургии им.
академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава
России, д.м.н. (14.03.09)



Пампура А.Н.



Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ

125412 г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Тел +7 (495) 484-02-92