

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением аллергологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи на диссертационную работу Манто Ирины Александровны на тему «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа Манто Ирины Александровны посвящена изучению количества пациентов с наследственным ангиоотёком (НАО) с дефицитом С1-ингибитора из России и вопросам оптимизации диагностики и тактики ведения больных с этим заболеванием.

НАО с дефицитом С1-ингибитора – это орфанное заболевание. Несмотря на то, что за последние десятилетия был накоплен существенный опыт по диагностике и ведению пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, многие вопросы (предикторы тяжести течения заболевания, особенности течения НАО в разных возрастных группах и пациентов разных полов) остаются малоизученными. Расширению знаний о нозологии препятствует малое количество пациентов: в настоящее время в мировой литературе описано несколько популяций пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора из разных стран. Поэтому изучение большой выборки пациентов из России представляется крайне актуальным. Остаются актуальными вопросы по оптимизации диагностики и прогнозированию степени тяжести течения НАО с дефицитом С1-ингибитора.

Несмотря на появление новых лекарственных препаратов для лечения НАО, не теряет актуальность поиск новых терапевтических опций, применение которых возможно при ведении пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, особенно в наиболее незащищенной группе – женщины с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Манто И.А. представляет собой комплексное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и методологическом уровне. Для обоснования цели и методологии исследования и интерпретации полученных результатов использован большой объем литературных данных, подвергнутых глубокому критическому

анализу. Сформулированные автором выводы и положения, выносимые на защиту, согласуются с заявленной целью исследования и поставленным задачам, в полной мере обоснованы результатами проведенного исследования. Объем данных, корректность методик исследования и проведенных расчетов позволяют считать полученные результаты достоверными, а выводы и научные положения — обоснованными.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Впервые проведен комплексный многофакторный анализ большой (n=194) когорты пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора из России, что позволило не только углубить знания о клиническом течении НАО с дефицитом С1-ингибитора, но и получить представления об особенностях данных пациентов из России.

Впервые было продемонстрировано, что течение НАО с дефицитом С1-ингибитора ухудшается с возрастом (при оценке по шкале Вугит 2011). Среди взрослых значительно меньше пациентов с бессимптомным течением заболевания (1%), чем среди детей (35%). Значительно меньше детей страдают от ангиоотечек верхних дыхательных путей (5%) по сравнению со взрослыми пациентами (55%).

Попытки найти связь между генотипом и фенотипом у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора ранее уже предпринимались разными исследовательскими группами. Однако соискателю удалось провести исследование на большой выборке пациентов из России. По результатам исследования было показано, что разделение на тяжелые и легкие мутации в гене *SERPING1* не позволяет прогнозировать тяжесть течения и клинический фенотип заболевания.

Разработан новаторский алгоритм этапного подбора терапии у женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора, помогающий практикующему врачу правильно выбрать препарат в данной группе больных. При создании алгоритма учтены результаты собственного оригинального исследования, продемонстрировавшего эффективность и безопасность прогестинов в качестве препаратов для долгосрочной профилактики у пациенток с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет.

Несмотря на редкость патологии, соискателю удалось отобрать и включить в исследование достаточно большое количество пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. Полученные в ходе научной работы данные оценены с помощью соответствующих статистических методов с использованием современного программного обеспечения, что обуславливает достоверность полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

По результатам проведенного исследования сформулированы важные практические рекомендации. Во-первых, сформулирован списокстораживающих признаков НАО. Можно надеяться, что этот простой диагностический инструмент позволит своевременно направлять пациентов на соответствующее обследование и улучшить выявляемость заболевания. Во-вторых, разработан поэтапный алгоритм ведения женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет. В нем отражены не только прогестины, показавшие свою безопасность и эффективность в диссертационном исследовании, но и все другие доступные опции, включая самые современные. Внедрение данного алгоритма в клиническую практику упростит докторам подбор терапии.

Большое практическое значение имеют полученные доказательства того, что риск развития жизнеугрожающих ангиоотечек повышается с возрастом пациента. Это демонстрирует необходимость обеспечения препаратами для купирования всех пациентов вне зависимости от того, были у него ранее ангиоотеки жизнеугрожающей локализации или нет.

С научной точки зрения важны результаты исследования поиска связи между генотипом и фенотипом у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. В исследование было включено большое количество пациентов, что делает полученные доказательства неэффективности методики разделения мутаций в гене *SERPING1* на тяжелые и мягкие для определения тяжести течения заболевания еще более ценными.

В исследовании продемонстрировано численное превосходство пациентов женского пола над пациентами мужского пола. Полученные данные имеют большую научную ценность и требуют дальнейшего изучения.

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования «разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов» данной специальности.

ПОЛНОТА ОСВЕЩЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

По результатам исследования автором опубликовано 8 научных работ, в том числе: 3

оригинальные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и, кроме того, индексируемом в международной базе Scopus; 1 обзорная статья в журнале, индексируемом в международных базах Scopus, Web of Science и PubMed; 2 оригинальные статьи в иных журналах; 2 публикации в сборниках материалов зарубежных научных конференций.

СОДЕРЖАНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ. Диссертация написана по традиционному плану и изложена на 128 страницах машинописного текста. Она включает введение, главы «Литературный обзор», «Материалы и методы исследования» и «Полученные результаты», и «Обсуждение полученных результатов», заключение, выводы, практические рекомендации. Работа содержит 21 таблицу и 14 рисунков. Список литературы содержит 177 источников, в том числе 153 ссылки на иностранные публикации и 24 ссылки на работы, напечатанные в российских журналах.

Во «Введении» автор приводит краткую информацию о НАО с дефицитом С1-ингибитора, а также кратко обозначает степень разработанности темы. Актуальность работы и ее научная новизна четко обозначены, задачи сформулированы адекватно поставленной цели. Представлены положения, выносимые на защиту, аргументированы научная новизна и практическая значимость работы.

Литературный обзор хорошо структурирован и разделен на несколько разделов, в которых последовательно изложена информация о патогенезе, классификации, клиническом течении, диагностике и лечении НАО с дефицитом С1-ингибитора. Отдельно следует отметить наиболее проработанную и представляющую интерес часть обзора — анализ всех имеющихся в научной литературе сведений о применении прогестинов для лечения пациенток с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

В главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика отобранной группы, методов обследования, используемых в работе.

В главе, посвященной описанию результатов работы, обстоятельно изложены полученные собственные данные. Представлены результаты ретроспективного комплексного многофакторного анализа большой (n=194) популяции пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора (как взрослых, так и детей) из регистра отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России. Приведены результаты сопоставления клинических

данных и данных генетического обследования, в которое было включено 144 пациента. По результатам проспективного когортного исследования продемонстрирована эффективность и безопасность прогестинов в качестве метода для долгосрочной профилактики у женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

Названия всех глав отражают их содержание.

В главе «Обсуждение полученных результатов» приводится анализ и сопоставление результатов, полученных соискателем, с аналогичными работами других научных коллективов. Следствием подробного и аргументированного обсуждения результатов являются заключение и выводы, которые логично вытекают из изложенного материала и отвечают на вопросы, сформулированные в задачах исследования.

Таким образом, достоверность полученных данных, правильность их обработки и интерпретация не вызывают сомнений. Оценивая в целом качество изложения и содержание диссертации, следует подчеркнуть, что ее выводы, научная новизна, практическая значимость в полной мере отвечают цели и задачам исследования. Основные положения и выводы хорошо аргументированы, подкреплены статистическими выкладками и иллюстративными материалами в форме таблиц и рисунков.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Манто Ирины Александровны нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Манто Ирины Александровны на тему: «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по улучшению диагностики и тактики ведения пациентов НАО с дефицитом С1-ингибитора, имеющей существенное значение для клинической иммунологии, аллергологии.

Учитывая актуальность выполненных исследований, научную новизну и практическую значимость полученных результатов считаю, что представленная диссертационная работа Манто Ирины Александровны является законченной научно-квалификационной работой что соответствует требованиям п. 16 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), утвержденного приказом

ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Манто Ирина Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук (14.01.09 – Педиатрия,
14.00.36 - Аллергология и иммунология),
профессор, заведующий отделением аллергологии и диетотерапии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр питания,
биотехнологий и безопасности пищи»

Ревякина Вера Афанасьевна

Ревякина

Подпись руки *Ревякиной В. А.*
ЗАВЕРЯЮ: ученый *Миряков В. В.*
секретарь *С. А.*
" 21 " апреля 20 22



Адрес организации: 115446, г. Москва, Каширское шоссе 21
тел./факс: 8-499-613-08-38;
e-mail: klinikalp@mail.ru