

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения
«Государственный научный центр
«Институт иммунологии»
Федерального
медико-биологического агентства
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



М. Р. Хаитов

2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)**

на основании решения заседания секции № 3 Ученого совета
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Диссертация «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов
с наследственным ангиоотёком с дефицитом C1-ингибитора» на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе отделения
иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА
России.

Манто Ирина Александровна, 1990 года рождения, гражданство
Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И. М. Сеченова Минздрава России в 2013 году по специальности «лечебное
дело».

В 2014 году окончила интернатуру по специальности «терапия» на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России. С 2014 по 2016 годы обучалась в клинической ординатуре по специальности «аллергология-иммунология» на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 28 от 09.07.2020 года выдана в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

С 2016 года работает в должности врача-аллерголога-иммунолога в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по настоящее время.

Научный руководитель/научный консультант:

Латышева Елена Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Манто И. А. «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора» посвящена проблеме, имеющей большое научно-практическое значение.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Наследственный ангиоотёк (НАО) с дефицитом С1-ингибитора – это редкое потенциально жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется рецидивирующими ангиоотёками (АО) кожи,

слизистых/подслизистых оболочек и является генетически детерминированным.

Впервые НАО был описан в 1888 году канадским врачом Osler W. как болезнь, характеризующаяся повторяющимися ангиоотёками у пациентов с отягощенным семейным анамнезом. На сегодняшний день уже определены молекулярно-генетические основы заболевания, сформировано представление о патогенезе (доказана ключевая роль медиатора брадикинина в развитии АО), сформулированы основные принципы ведения пациентов с НАО. Более того, в последнее десятилетие появилось сразу несколько патогенетических препаратов, разработанных специально для лечения пациентов с НАО. Несмотря на значительные успехи как в диагностике, так и в лечении пациентов с НАО, остаётся много нерешенных вопросов.

Одной из главных проблем, касающихся НАО в России и во всем мире, является низкая осведомлённость и настороженность врачей в отношении данной нозологии, приводящая к несвоевременной диагностике и неадекватной терапии. Сложность ранней постановки диагноза обусловлена также и многообразием клинических проявлений, и низкой доступностью диагностических тестов. Поздняя диагностика НАО снижает качество жизни пациентов, приводит к назначению неоправданной терапии, проведению необоснованных хирургических вмешательств. Это определяет актуальность создания списка настораживающих признаков, которые в последующем могут быть внедрены в клиническую практику не только аллергологов-иммунологов, но и врачей смежных специальностей.

Еще одна проблема в контексте ведения пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора касается курации пациентов после постановки диагноза: отсутствуют предикторы тяжелого течения НАО, предикторы развития жизнеугрожающих ангиоотёков, отсутствуют критерии назначения долгосрочной профилактики (ДСП) и критерии выбора конкретной опции. Выявление таких «красных флагов» позволило бы своевременно выявлять пациентов, в отношении которых у врача должна быть повышенная

настороженность. В качестве возможного маркера тяжелого течения НАО с дефицитом С1-ингибитора несколькими группами исследователей рассматривался характер мутации в гене SERPING1. Данные исследования были проведены на ограниченных выборках пациентов, кроме этого, из-за того, что в разных исследованиях использовались разные дизайны, сравнение их результатов и формирование окончательных выводов на сегодняшний день не представляется возможным [Andrejević и др., 2015; Bafunno и др., 2014; Bors и др., 2013; Grivčeva-Panovska и др., 2018; Maia и др., 2019; Speletas и др., 2015; Xu и др., 2012; Кузьменко и др., 2017].

Несмотря на расширение спектра доступных препаратов для ДСП, достичь контроля заболевания не удается у многих пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. Это обусловлено тем, что препараты имеют существенные недостатки: ингибиторы фибринолиза обладают низкой эффективностью, ингибитор С1-эстеразы, который также может использоваться off label для ДСП, требует внутривенного введения 2 раза в неделю и недоступен во многих регионах в связи с высокой стоимостью. Особые сложности вызывает подбор ДСП женщинам детородного возраста, так как назначение им даназола, относящегося к мужским половым гормонам, крайне нежелательно. В качестве средств для ДСП АО в этой группе пациентов рассматриваются прогестины [Ott и др., 2007; Saule и др., 2013], показавшие свою эффективность по данным ограниченных клинических наблюдений. Внедрение нового метода лечения позволит снизить затраты на ДСП заболевания, свести к минимуму количество жизнеугрожающих атак с применением дорогостоящих средств, снизить частоту повторных госпитализаций, уменьшить число дней по листу нетрудоспособности, повысить качество жизни больных.

Кроме того, несмотря на то, что первые клинические случаи НАО с дефицитом С1-ингибитора были описаны в России в 1988-1989 годах [Андросов, Порошина, Лусс, 1988; Бурнашева и др., 1989], к настоящему моменту существуют единичные исследования на небольших когортах

пациентов [Бельтюков и др., 2019; Гусева и др., 2021; Дмитриева и др., 2011; Дьяконова и др., 2014; Кузьменко и др., 2017; Латышева и др., 2018; Юренкова и др., 2013]. Ни одного многофакторного исследования большой выборки пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора из России проведено не было.

Таким образом, анализ демографических, клинических параметров большой популяции пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, поиск предикторов тяжелого течения (в том числе предикторов развития АО жизнеугрожающей локализации), разработкастораживающих признаков НАО, продолжение поиска новых методов лечения (применение прогестинов у молодых женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора) является актуальным не только с позиций научных исследований, но и для практического здравоохранения.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад автора состоит в его включенном участии на всех этапах процесса, непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах, личном участии в апробации результатов исследования, обработке и интерпретации экспериментальных данных, выполненных лично автором или при участии автора, подготовке основных публикаций по теме выполненной работы.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов;

- теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

- идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта;

- 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.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в России проведен комплексный многофакторный анализ большой ($n = 194$) когорты пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора (как взрослых, так и детей). Впервые получены данные о том, что 2/3 пациентов с НАО составляют женщины. Продемонстрировано, что присутствует явная тенденция к сокращению сроков постановки диагноза: у пациентов в возрасте до 30 лет задержка составляет в среднем 7,6 лет, а у пациентов в возрастной категории 30 лет и старше – 22,86 года.

Впервые сформулированыстораживающие признаки НАО.

Впервые выявлены предикторы развития АО жизнеугрожающей локализации у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора: чем старше пациент, тем выше риск развития АО гортани ($p < 0,001$), наличие АО лица и шеи в анамнезе увеличивает риск АО дыхательных путей ($p < 0,001$). Впервые доказано, что на риск развития АО верхних дыхательных путей не влияет пол пациента, тип НАО, группа мутации.

Впервые проведен анализ предикторной ценности выявленной мутации на характер течения заболевания на большой выборке российских пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. Доказано, что разделение на тяжелые и легкие мутации не позволяет прогнозировать тяжесть течения и клинический фенотип заболевания.

Впервые определен процент пациентов (79 %), нуждающихся в ДСП.

Впервые проведено исследование эффективности прогестинов (название по АТХ классификации – гестагены) в качестве препаратов для ДСП у пациенток детородного возраста с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

Впервые разработан алгоритм этапного подбора терапии, позволяющий правильно выбрать наиболее эффективный препарат у молодых женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработана новая методика применения прогестинов для долгосрочной профилактики ангиоотёков у пациентов женского пола с НАО дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет.

Создана система практических рекомендаций по ведению женщин детородного возраста с НАО с дефицитом С1-ингибитора с использованием прогестинов.

Определены факторы риска развития ангиоотёка гортани при курации пациента с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Доказана неэффективность методики разделения мутаций в гене SERPING1 на тяжелые и мягкие для определения тяжести течения и клинического фенотипа НАО с дефицитом С1-ингибитора.

Предложена оригинальная научная гипотеза о повышении с возрастом пациента с НАО риска развития ангиоотёков верхних дыхательных путей.

Изложена гипотеза наличия патофизиологических различий в механизме развития НАО с дефицитом С1-ингибитора у пациентов мужского и женского пола, что может приводить к более тяжелому течению НАО у пациентов женского пола.

Раскрыты противоречия ранее описанных гипотез о наличии влияния пола пациента, типа НАО, группы мутации на риск развития ангиоотёков верхних дыхательных путей.

Изучен широкий спектр мутаций в гене SERPING1, выявленных в российской когорте больных с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования были учтены при разработке федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных с НАО.

Разработан списокстораживающих признаков НАО, его внедрение в практику позволит улучшить выявляемость этого орфанного заболевания.

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

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Выписка из протокола № 3 заседания локального Комитета по Этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России от 14.06.2016 года. Постановили: одобрить научно-исследовательскую работу Мартыновой И. А. (Манто И. А.), так как условия проводимых исследований соответствуют общепринятым нормам морали, проводимые исследования адекватны теме научно-исследовательской работы, соблюдены требования этических и правовых норм, а также прав, интересов и личного достоинства участников исследований, риск для субъекта отсутствует, участники исследования информируются о целях, методах, ожидаемой пользе исследования и сопряженных с участием в исследовании риске и неудобствах. К представленным документам замечаний нет.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 оригинальных научных статьи 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 соискание ученой степени

кандидата наук, и также индексируемых в международной базе Scopus; 1 обзорная статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 2 иные публикации по результатам исследования; 2 публикации в сборниках материалов зарубежных научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / ВАК при Минобрнауки России и в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) **Манто, И. А.** Наследственный ангиоотёк с дефицитом C1-ингибитора: ретроспективное исследование 194 пациентов / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Д. О. Тимошенко, Ю. А. Горностаева, А. М. Костинова, Е. Н. Медуницына, Т. Н. Мясникова, Т. С. Романова, Н. Х. Сетдикова, Е. А. Фролов, О. В. Шубина, Т. В. Латышева // **Российский Аллергологический Журнал**. - 2022. - Т. 19, № 1. - С. 53-66. [**Перечень ВАК, Scopus**].

2) **Манто, И. А.** Сложности дифференциальной диагностики ангиоотёков, вызванных медиаторами тучных клеток и брадикинином, на примере серии клинических случаев / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Д. О. Тимошенко, Т. В. Латышева // **Российский Аллергологический Журнал**. - 2021. - Т. 18, № 2. - С. 131-137. [**Перечень ВАК, Scopus**].

3) **Манто, И. А.** Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Е. А. Близнец, Д. О. Тимошенко, Л. В. Алешина, Ю. А. Бочерова, Э. Р. Гильванова, Г. А. Каменева, М. А. Платонова, В. А. Фёдорова, А. В. Поляков, Т. В. Латышева // **Российский Аллергологический Журнал**. - 2021. - Т. 18, № 2. - С. 5-19. [**Перечень ВАК, Scopus**].

Обзорная научная статья в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) **Манто, И. А.** Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотёком / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Л. Е. Сорокина, Т. В. Латышева // **Терапевтический архив.** - 2021. - Т. 93, № 12. - С. 1498-1509. [**Scopus, Web of Science, PubMed**].

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) **Манто, И. А.** Первичные иммунодефициты у взрослых – анализ регистра Института иммунологии / Е. А. Латышева, Т. В. Латышева, М. В. Пашенков, С. В. Климова, И. А. Манто // **Российский Аллергологический Журнал.** - 2018. - Т. 15, № 4. - С. 17-25.

2) **Манто, И. А.** Долгосрочная профилактика ангиоотёков у пациентов с НАО / Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, И. А. Манто // **Российский Аллергологический Журнал.** - 2019. - Т. 16, № 3. - С. 75-83.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) **Manto, I.** Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: epidemiology and clinical characteristics of patients from institute of immunology FMBA of Russia / I. Manto, E. Latysheva, T. Latysheva // EAACI Hybrid Congress 2021: abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, Madrid - Krakow, 10-12 July 2021. - **Allergy.** - 2021. - Vol. 76, S. 110. - P. 370. DOI: 10.1111/all.15093.

2) **Manto, I.** Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: evidence of genotype-phenotype association in patients from institute of immunology FMBA of Russia / I. Manto, E. Latysheva, T. Latysheva, E. Bliznetz, A. Polyakov // EAACI Hybrid Congress 2021: abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, Madrid - Krakow, 10-12 July 2021. - **Allergy.** - 2021. - Vol. 76, S. 110. - P. 373. DOI: 10.1111/all.15093

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) XIV Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (г. Москва, Россия, 22–24 марта 2017 года);

2) Ежегодном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, Россия, 22–24 мая 2019 года);

3) 16-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, Россия, 24–27 июня 2020 года);

4) Научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты у детей и взрослых – в фокусе инфекции» (г. Москва, Россия, 22–24 апреля 2021 года);

5) 17-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, Россия, 23–25 июня 2021 года);

6) EAACI hybrid congress 2021 (г. Мадрид-Краков, 10–12 июля 2021 года).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Манто Ирины Александровны «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора» рекомендуется к защите на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение принято на заседании кафедры секции № 3 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Присутствовало на заседании 19 из 19 членов секции № 3 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (в том числе 13 докторов наук и 6 кандидатов наук по специальности рассматриваемой диссертации).

Результаты голосования: «за» – 19 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 3 от 29 апреля 2022 года.

Председательствующий на заседании

Заведующий Отделом № 80 клинической иммунологии и аллергологии,
председатель секции № 3 Ученого совета
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

 Гушин Игорь Сергеевич

Секретарь секции № 3 Ученого совета
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России,
кандидат медицинских наук

 Исакова Ирина Игоревна