

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 кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-24/083-2022

решение диссертационного совета от 20 сентября 2022 года №14

О присуждении Манто Ирине Александровне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора» в виде рукописи по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология принята к защите 21 июня 2022 г., протокол № 10/2 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 28.05.2020г.)

Манто Ирина Александровна 1990 года рождения, в 2009 году окончил ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва по специальности «лечебное дело».

С 2016 года является соискателем ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

С 2016 года Манто Ирина Александровна врачом-аллергологом-иммунологом ФГБУ «Государственный научный центр «Институт

иммунологии” Федерального медико-биологического агентства по настоящее время.

Диссертация «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора» по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология выполнена в отделении иммунопатологии клиники ФГБУ “Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства.

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, Латышева Елена Александровна, ФГБУ “Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства, отделение иммунопатологии, заведующая отделением.

Официальные оппоненты:

- Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации заместитель директора; отделение клинической иммунологии, заведующая отделением;
- Ревякина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», отделение аллергологии и диетотерапии, заведующая отделением – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере

защиты прав потребителей и благополучия человека г. Санкт-Петербург в своем положительном заключении, подписанным доктором биологических наук, Беляевым Николаем Николаевичем - старшим научным сотрудником, заместитель председателя проблемной комиссии «Клиническая иммунология, аллергология» указала, что диссертационная работа Манто Ирины Александровны на тему: «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с Наследственным ангиоотекотом с дефицитом С1-ингибитора» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по оптимизации диагностики и тактики ведения пациентов НАО с дефицитом С1-ингибитора, имеющей существенное значение для клинической иммунологии, аллергологии, 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 иммунологи, аллергология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, заведующего отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва – Пампуры Александра Николаевича; доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь – Ухановой Ольги Петровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека г. Санкт-Петербург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 8 научных работ все по теме диссертации общим объемом 2,5 печатных листа, 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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации

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.

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.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны критериистораживающих признаков наследственного ангиоотека (НАО). Их внедрение в реальную клиническую практику, обучающие программы и учебные пособия позволит повысить осведомленность о заболевании и, как следствие, будет способствовать своевременной постановке диагноза.

Разработаны рекомендации по применению нового метода лечения наследственного ангиоотёка с использованием прогестинов.

Предложены персонифицированные алгоритмы ведения женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет. Применение разработанного алгоритма позволяет оптимизировать терапию, уменьшить бремя болезни, снизить затраты на дорогостоящие препараты для купирования ангиоотёков и улучшить показатели качества жизни данной группы больных.

Выявлены предикторы развития жизнеугрожающих АО у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора: возраст (чем старше пациент, тем выше риск развития АО гортани) и наличие АО лица и шеи в анамнезе.

Обоснована целесообразность модификации графика диспансерного наблюдения пациентов с НАО с учетом возрастной группы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании ретроспективного многофакторного анализа популяции пациентов

с НАО с дефицитом С1-ингибитора были изучены особенности клинической картины НАО с дефицитом С1-ингибитора в российской популяции больных.

Опираясь на полученные данные о преобладании пациентов женского пола в изученной популяции (70% пациентов), 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. Целесообразно продолжение исследовательской работы в данном направлении с целью поиска гормональных факторов, влияющих на течение заболевания.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методы клинического и генетического обследования больных с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

Охарактеризован широкий спектр мутаций в гене *SERPING1*, выявленных в российской популяции больных с НАО с дефицитом С1-ингибитора. Доказана низкая прогностическая значимость разделения мутаций в гене *SERPING1* для определения тяжести течения и клинического фенотипа НАО с дефицитом С1-ингибитора. Это вносит новый вклад в расширение представлений о генетических основах заболевания.

Изложены доказательства отсутствия влияния пола пациента, типа НАО, группы мутации на риск развития ангиоотёков верхних дыхательных путей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы. Диссертационное исследование состоит из трёх частей. Первая часть - ретроспективное исследование по комплексному анализу популяции пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, состоящих в регистре отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»

ФМБА России (включено 194 пациента). Вторая часть была посвящена анализу прогностической ценности выявленных мутаций среди пациентов регистра в предсказании клинического течения НАО (включено 144 пациента). Третья часть представляла собой открытое проспективное когортное наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности прогестинов в качестве опции для долгосрочной профилактики у женщин детородного возраста, страдающих НАО с дефицитом С1-ингибитора (включено 25 пациенток). Общее число пациентов, включенных в исследование, а также количество больных в каждой из групп вполне репрезентативно. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала. В работе применены современные методы клинического обследования больных.

Теория диссертации построена на известных проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (177 источников). Результаты исследования представлены в виде информативных рисунков и таблиц.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и функциональных 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 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.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в его определяющем участии на всех этапах процесса написания диссертационной работы: определении темы исследования, формулировки цели и задач исследования, 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.

Соискателем лично проведены отбор пациентов с диагнозом НАО с дефицитом С1-ингибитора в исследование, аналитическая и статистическая обработка материала, научное обоснование, интерпретация полученных результатов, их пробирование. 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. 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.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 19, против присуждения ученой степени - 1, недействительных бюллетеней - 1.

На заседании 20 сентября 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Манто Ирине Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета


Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета


Калужин Олег Витальевич



«22» сентября 2022 года