

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН, заместителя директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующей отделением иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Щербины Анны Юрьевны, 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

Наследственный ангионевротический отек (НАО) с дефицитом С1-ингибитора является жизнеугрожающим орфанным заболеванием. Актуальность работы обусловлена в первую очередь низкой выявляемостью НАО с дефицитом С1-ингибитора как в России, так и в мире, несмотря на накопленные знания об этой нозологии. Работа Манто И.А. в частности посвящена характеристике мероприятий (список настоящих признаков НАО, алгоритм ведения пациентов с НАО), направленных на улучшение диагностики заболевания и облегчающих идентификацию пациентов, требующих обследования на НАО в реальной клинической практике.

Ранее прогнозирование тяжелых атак НАО крайне важно для ведения пациентов, однако до сих пор не выявлены маркеры, которые могли бы помочь спрогнозировать тяжесть течения заболевания у пациента с НАО с дефицитом С1-ингибитора. Выявление таких параметров позволило бы оптимизировать график диспансерного наблюдения за пациентами, модернизировать критерии назначения долгосрочной профилактики.

Принимая во внимание, что НАО – это жизнеугрожающее заболевание, создание схем и алгоритмов долгосрочной профилактики крайне важно.

Исследование эффективности прогестинов у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, доказание их эффективности и безопасности позволит улучшить помощь таким пациентам, в частности женщинам детородного возраста.

До настоящего времени в России не было проведено ни одного многофакторного исследования большой когорты пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, не существовало объективных данных о структуре популяции (распределение по полу, возрасту) и об особенностях течения заболевания (симптомы, возраст дебюта) в стране.

Таким образом, все вышеизложенное определяет актуальность работы Манто И.А. по изучению особенностей течения НАО с дефицитом С1-ингибитора в когорте Российских пациентов.

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

В основу работы Манто И.А. положены результаты исследования, состоявшего из трех этапов. Первый этап посвящен комплексному анализу популяции пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора из регистра отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (включено 194 пациента). На втором этапе проведен анализ прогностической ценности выявленных мутаций в предсказании клинического течения НАО (включено 144 пациента). На третьем этапе работы была оценена эффективность и безопасность прогестинов в качестве долгосрочной профилактики у женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет (включено 25 пациенток). При проведении исследования использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, группы обследованных подобраны правильно, их численность достаточна для выработки статистически обоснованных заключений, особенно учитывая, что НАО – это орфанное заболевание. Полученные данные были проанализированы с помощью современного программного обеспечения для статистической обработки данных, включая IBM SPSS Statistics, MS Excel. Автор диссертационного исследования участвовал во всех этапах работы. Объем и качество выполненного исследования позволяют обосновать положения, выносимые на

защиту. Выводы соответствуют поставленным задачам и непосредственно вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации подкреплены полученными результатами.

Достоверность и новизна результатов исследования, полученных результатов

В ходе исследования Манто И.А. получены оригинальные результаты, имеющие несомненную научную и клиническую ценность. Впервые проведен комплексный многофакторный анализ большой (n=194) когорты российских пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитор.

На основании изучения данной когорты пациентов впервые в РФ определены предикторы развития жизнеугрожающих ангиоотечков: продемонстрировано, что таковыми являются старший возраст пациентов и наличие отеков лица и шеи в анамнезе. При этом показано, что на риск развития АО верхних дыхательных путей не влияет пол пациента, тип НАО, характер мутации.

Впервые в России проведено исследование на достаточной группе пациенток с НАО женского пола, продемонстрировавшее эффективность прогестинов в качестве препаратов для долгосрочной профилактики, при высоком профиле безопасности. Впервые разработан алгоритм этапного подбора терапии у молодых женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа Манто И.А. имеет большую научно-практическую значимость. Разработанная система рекомендаций по ведению женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет с использованием прогестинов крайне важна для врачей иммунологов-аллергологов. Ее реализация в клинической практике позволит оптимизировать терапию, уменьшить бремя болезни и улучшить показатели качества жизни в данной группе больных. Большую прикладную ценность представляют разработанные настораживающие признаки НАО, их внедрение в образовательные программы и клинические

рекомендации позволит повысить осведомленность о заболевании и его выявляемость.

В мировой литературе существуют исследования, как подтверждающие, так и опровергающие прогностическую значимость вида мутации гена *SERPING1* для определения тяжести течения и клинического фенотипа НАО с дефицитом С1-ингибитора. Полученные в исследовании на российской когорте данные об отсутствии такой корреляции вносят значимый вклад в изучение данного вопроса. Кроме того, изложенная автором гипотеза о наличии патофизиологических различий в механизме развития НАО с дефицитом С1-ингибитора у пациентов мужского и женского пола имеют большую научную ценность и дают вектор для дальнейших исследований.

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», относящейся к данной специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в опубликованных работах

По результатам исследования автором опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 оригинальные 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. В частности, автором опубликована одна обзорная статья в журнале, индексируемом в международных базах Scopus, Web of Science и PubMed и две оригинальные статьи в иных журналах; также имеются две публикации в

сборниках материалов зарубежных научных конференций.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и изложена на 128 страницах печатного текста. Работа включает введение, главы «Литературный обзор», «Материалы и методы исследования», «Полученные результаты», и «Обсуждение полученных результатов». Эти разделы иллюстрированы 14 рисунками, графиками и диаграммами, а также сопровождаются 21 таблицей. Работа оканчивается заключением, выводами, практическими рекомендациями и приведением списка аббревиатур. Библиографический указатель имеет 177 источников, изданных большей частью в последнее время, в том числе 153 ссылки на иностранные публикации и 24 ссылки на работы, напечатанные в российских журналах.

Названия всех глав отражают их содержание. Четко определена заявленная цель научного исследования - провести комплексный многофакторный анализ пациентов из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, страдающих НАО с дефицитом С1 ИНГ, оценить эффективность и безопасность прогестинов в качестве средства для долгосрочной профилактики НАО с дефицитом С1-ингибитора у женщин в возрасте от 18 до 45 лет.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, излагает цель и постановку задач исследования, описывает его теоретическую и практическую значимость, приводит 4 пункта положений, выносимых на защиту.

В первой главе представлено современное представление о заболевании НАО с дефицитом С1-ингибитора. Рассмотрены такие аспекты, как эпидемиология, классификация, генетические основы заболевания, клиническая картина, диагностика и лечения. Обзор литературы достаточно полный и подробный.

Во второй главе обстоятельно описаны критерии отбора пациентов для исследования, а также материалы и методы, использованные на всех этапах исследования. Используемые соискателем методы соответствуют поставленным

задачам. Научная работа проведена с соблюдением современных этических принципов проведения клинических исследований.

В третьей главе соискателем представлены результаты ретроспективного комплексного анализа пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, состоящих в регистре отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Помимо характеристики общей когорты, проведен сравнительный анализ характеристик в отдельных подгруппах (пациенты детского и взрослого возраста; пациенты мужского и женского пола). Представлены результаты по анализу прогностической ценности вида выявленных мутаций среди исследуемых пациентов в предсказании клинического течения НАО, а также результаты открытого проспективного когортного наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности прогестинов в качестве метода долгосрочной профилактики АО у пациенток с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет.

В четвертой главе проведен анализ полученных данных и их сопоставление с данными проведенных ранее исследований. Сформулирован списокстораживающих признаков НАО. Приведен алгоритм лечения женщин с НАО с дефицитом С1-ингибитора с использованием прогестинов.

Автором осуществлен большой объем исследований для решения поставленных цели и задач. Выводы и практические рекомендации отражают ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования. Автореферат в полной мере отражает основные научные факты, выводы и положения, представленные в диссертации.

Существенных замечаний по оформлению диссертационной работы не имею.

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 оптимизации диагностики и тактики ведения пациентов НАО с дефицитом С1-ингибитора, имеющей существенное

значение для клинической иммунологии и аллергологии.

По актуальности выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов 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 иммунологии, аллергология.

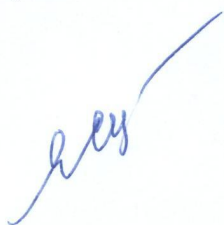
Заместитель директора Института иммунологии,
гематологии и клеточных технологий,
заведующая отделением иммунологии
ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
д.м.н., профессор РАН
Специальность:
14.01.08. — Педиатрия
14.03.09 - Клиническая иммунологии, аллергология

Подпись д.м.н, профессора А.Ю. Щербина заверяю

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева Минздрава России,
д.м.н., профессор


Щербина Анна Юрьевна




Е.А. Спиридонова

29 АВГ 2022