

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФБУН НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера
академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор



А.А. Тотолян

« 06 » июля 2022 г.

Отзыв ведущей организации

**на диссертационную работу Манто Ирины Александровны на тему
«Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с
наследственным ангиоотёком с дефицитом C1-ингибитора»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология,
аллергология в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ
ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

Актуальность темы выполненной работы.

Диссертационная работа Манто И.А. посвящена наследственному ангиоотёку (НАО) с дефицитом С-ингибитора – редкому потенциально жизнеугрожающему заболеванию. Одной из главных проблем, касающихся НАО во всем мире, является поздняя постановка диагноза ввиду низкой осведомлённости и настороженности врачей, многообразия клинических проявлений, низкой доступность и диагностических тестов, что определяет актуальность создания списка настораживающих признаков НАО.

За последние годы был аккумулирован существенный опыт по диагностике и лечению пациентов с НАО с дефицитом C1-ингибитора, однако

такие вопросы как предикторы тяжести течения заболевания, особенности течения НАО в разных возрастных группах и среди пациентов разного пола остаются малоизученными. Расширению знаний о нозологии препятствует малое количество пациентов, поэтому изучение большой выборки пациентов из России и проведение исследования по сопоставлению фенотипа и генотипа НАО представляется крайне актуальным.

Несмотря на расширение спектра доступных препаратов для лечения НАО, достичь контроля заболевания удастся не у всех пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитра. В связи с этим поиск новых эффективных и безопасных препаратов для лечения НАО продолжается. В качестве средства для долгосрочной профилактики в группе пациентов женского пола в возрасте от 18 до 45 лет рассматриваются прогестины, показавшие свою эффективность по данным ограниченных клинических наблюдений.

Таким образом, диссертационное исследование является актуальным не только с позиций научных исследований, но и для практического здравоохранения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.

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

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ, выполняемых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по направлению: «Разработка новых методов лечения различных форм иммунопатологии, иммуноопосредованных профзаболеваний и их осложнений» (шифр Иммунопатология-16), этап 1 «разработка новых методов лечения различных форм иммунопатологии, иммуноопосредованных профзаболеваний и их осложнений».

Новизна исследования и полученных результатов.

Выполнен первый комплексный многофакторный анализ большой ($N = 194$) когорты пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора из России. Получены данные о преобладании в гендерном составе пациенток женского пола (70% пациентов).

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

Впервые в России в рамках ретроспективного исследования предикторной ценности мутации на характер течения НАО с дефицитом С1-ингибитора получены данные, демонстрирующие, что разделение мутаций в гене *SERPING1* на тяжелые и легкие не позволяет прогнозировать степень тяжести клинических проявлений.

Впервые определено, какая доля пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора нуждается в долгосрочной профилактике ангиоотечков – 79%. Впервые в России проведено целенаправленное проспективное когортное исследование прогестинов у пациенток с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет в качестве метода долгосрочной профилактики. Данная фармакологическая группа продемонстрировала свою эффективность и безопасность и была включена во вновь разработанный поэтапный алгоритм подбора терапии долгосрочной профилактики у пациенток с НАО с дефицитом С1-ингибитора детородной возраста.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Практическим результатом диссертационной работы Манто И.А. стали разработанные практические рекомендации: предложены настораживающие признаки НАО с дефицитом С1-ингибитора, разработан алгоритм эффективного лечения НАО у женщин от 18 до 45 лет с использованием прогестинов. Применение настораживающих признаков НАО позволит

практикующему врачу оперативно выделять на приеме пациентов, которых необходимо обследовать на НАО, что в дальнейшем позволит сократить постановку диагноза и своевременно назначать адекватную терапию. Внедрение настораживающих признаков в образовательные программы для врачей всех специальностей (не только аллергологов-иммунологов), учебные и методические пособия может значительно повысить настороженность докторов в отношении этого редкого заболевания и, как следствие, поднять его выявляемость. Внедрение разработанного алгоритма назначения прогестинов в качестве долгосрочной профилактики пациенткам с НАО с дефицитом С1-ингибитора в возрасте от 18 до 45 лет позволяет обеспечить персонифицированный подход к подбору терапии в данной возрастной группе, что позволит не только сократить частоту рецидивов клинических симптомов, но и повысить качество жизни пациенток.

Для практического здравоохранения важны полученные данные об утяжелении НАО с дефицитом С1-ингибитора с возрастом пациента, так как они демонстрируют необходимость модифицировать график диспансерного наблюдения пациентов с НАО по возрастным группам.

С научной точки зрения важны результаты ретроспективного исследования поиска связи между генотипом и фенотипом у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. Получены доказательства неэффективности методики разделения мутаций в гене *SERPING1* на тяжелые и мягкие для определения тяжести течения заболевания.

Продemonстрировано численное превосходство пациентов женского пола в исследуемой когорте пациентов. Полученные данные имеют большую научную ценность и требуют дальнейшего изучения.

Результаты исследования и разработанные схемы терапии внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и были использованы при создании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотёком (утверждены президиумом Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и одобрены Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2020 году). Результаты

исследования используются для обучения студентов, врачей-интернов, ординаторов, аспирантов и врачей аллергологов-иммунологов на курсах тематического усовершенствования и постдипломного образования.

Личный вклад автора.

Автор диссертации непосредственно принимала участие на всех этапах осуществления работы, включая постановку целей и задач исследования; формирование основной траектории исследования; планирование и реализацию исследования; обработку полученных данных, их систематизацию и обобщение; формулировку общих выводов; написание публикаций по выполненной работе и внедрение результатов исследования. Автор лично проводила набор пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, удовлетворяющих критериям включения/невключения в исследование, осуществляла дальнейшее наблюдение за пациентами.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Полученные в процессе работы данные и сформулированные Манто И.А. выводы могут служить основой для дальнейших исследований в данной области сотрудниками медицинских научно-исследовательских институтов. Материалы диссертации могут быть использованы в образовательных программах студентов, ординаторов, аспирантов и врачей разных специальностей. Сформулированные автором практические рекомендации могут быть внедрены в работу как специализированных центров, так и в работу лечебно-практических учреждений любой направленности.

Публикации по теме 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.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Манто И.А. выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ. Диссертация написана по традиционному плану и изложена на 128 страницах машинописного текста. Включает введение, главы «Литературный обзор», «Материалы и методы исследования» и «Полученные результаты», и «Обсуждение полученных результатов», заключение, выводы, практические рекомендации. Названия всех глав отражают их содержание. Содержит 21 таблицу и 14 рисунков. Библиографический указатель содержит 177 источников, в том числе 153 ссылки на иностранные публикации и 24 ссылки на работы, напечатанные в российских журналах.

Во «Введении» автором приведена краткая информация о НАО с дефицитом С1-ингибитора и четко сформулированы задачи адекватно поставленной цели. Актуальность работы, ее научная новизна, а также практическая и теоретическая значимость убедительно обоснованы. Представлены положения, выносимые на защиту.

В главе «Литературный обзор», хорошо структурированном, изложена актуальная 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 исследования» дана подробная характеристика отобранной группы, методов обследования и лечения,

статистических методов, использованных при выполнении диссертационной работы.

В главе «Полученные результаты» подробно изложены получение 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 ретроспективного исследования связи между фенотипом и генотипом ($n=144$). Продемонстрированы результаты перспективного когортного исследования эффективности и безопасности прогестинов в качестве метода для долгосрочной профилактики у женщин в возрасте от 18 до 45 лет с НАО с дефицитом С1-ингибитора.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором проведены тщательный анализ полученных данных и сопоставление собственных результатов с результатами, полученными в ходе научных исследований другими научными коллективами.

Завершают работу заключение и выводы, которые логично вытекают из изложенного материала и отвечают на вопросы, сформулированные в задачах исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Работа написана стилистически грамотным научным языком. Научные положения, выводы и заключения вытекают из представленных автором экспериментальных данных и теоретических положений. Диссертантом четко сформулированы и профессионально грамотно решены все поставленные в диссертационной работе задачи, убедительно и достоверно изложены полученные результаты. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Однако при общей положительной оценке диссертационной работы, при ее рассмотрении возникли следующие замечания:

- иногда встречаются опечатки и пунктуационные ошибки.

Указанные замечания не снижают значимости диссертационной работы, полученные результаты и выводы не подлежат сомнению.

Хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Целесообразно ли продолжать поиск предикторов тяжелого течения НАО с дефицитом С1-ингибитора? В каком направлении продолжать поиск предикторов тяжелого течения НАО с дефицитом С1-ингибитора?

2. Применяются ли прогестины для долгосрочной профилактики НАО с дефицитом С1-ингибитора в мире? Целесообразно ли внедрение данной группы препаратов в лечебные алгоритмы при условии появления современных препаратов для лечения НАО?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Манто Ирины Александровны на тему: «Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с Наследственным ангиоотеком 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 ФИО Манто Ирина Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 14.03.09 - Клиническая иммунологи, аллергология.

Отзыв на диссертационную работу Манто Ирины Александровны заслушан и утвержден на заседании проблемной комиссии по иммунологии Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека протокол № 14 от 06.07.2022 г.

Беляев Николай Николаевич
доктор биологических наук, старший научный сотрудник,
заместитель председателя проблемной комиссии
«Клиническая иммунология, аллергология»
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
Согласен на обработку персональных данных



Ученый секретарь



Трифоновна Галина Федоровна

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 (197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; 8 (812) 233-20-92; e-mail: pasteur@pasteurorg.ru).