

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Козлова Ивана Генриховича на диссертационную работу Мухиной Анны Александровны на тему "Анализ эпидемиологических, клинических особенностей первичных иммунодефицитных состояний в Российской Федерации на основе популяционного регистра как инструмента для улучшения их диагностики и терапии", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология».

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Мухиной А.А. посвящена малоизученной в Российской Федерации (РФ) теме эпидемиологии первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС). Группа ПИДС объединяет заболевания с разнообразной клинической картиной, в патогенезе которых лежат повреждения различных звеньев иммунной системы, обусловленные дефектами в более чем 450 генах. Ежегодно появляются данные о новых терапевтических возможностях для пациентов с ПИДС: становятся доступными различные таргетные и фермент-замещающие препараты; совершенствуются технологии, излечивающие пациентов, такие, как генная терапия, трансплантация гемопоэтические стволовых клеток, трансплантация тимуса. Однако, для большинства пациентов с ПИДС сохраняется необходимость пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, от выполнения которой зависит частота инфекционных осложнений и, как следствие, качество жизни пациентов.

Во всем мире учет пациентов с ПИДС, изучение и анализ эпидемиологических закономерностей, клинических аспектов, а также оценка эффективности и рациональности терапии больших групп пациентов ведется с помощью различных баз данных, регистров. До недавнего времени систематический учет пациентов с ПИДС всех возрастов и во всех регионах РФ не проводился в связи с отсутствием единой базы данных пациентов с ПИДС. Создание, внедрение в практическую медицину, а также поддержание непрерывного функционирования регистра пациентов с ПИДС является важной задачей.

Анализ данных регистра и описание основных эпидемиологических характеристик с учетом возрастных, региональных особенностей и возможностью проспективного наблюдения за каждым пациентом, включенным в регистр, является необходимым инструментом улучшения диагностики пациентов с ПИДС и прогнозирования необходимых объемов лекарственных препаратов.

Все эти факторы, а также накопленный за время проведения работы опыт по совершенствованию функционала регистра, анализа данных обуславливают актуальность темы диссертационной работы. Использование результатов исследования в планировании целевых образовательных мероприятий должно привести к улучшению диагностики пациентов с ПИДС всех возрастов в отдельно взятых регионах РФ. Внедрение подходов к планированию объемов необходимых лекарственных средств может позволить сделать шаги к решению проблемы лекарственного обеспечения пациентов с ПИДС в РФ.

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Мухиной А.А. с использованием инструментов популяционного регистра впервые сформирована и подробно охарактеризована группа российских пациентов с ПИДС. Проведен анализ нозологической структуры ПИДС, описание демографических, эпидемиологических закономерностей с акцентами на проблематике отдельных регионов, проведено сравнение полученных результатов с данными зарубежных регистров.

Впервые на большом числе пациентов проведена оценка потребности пациентов с ПИДС в терапии иммуноглобулинами, предложен алгоритм расчета необходимых объемов препаратов иммуноглобулинов.

Впервые с помощью возможностей регистра создана система для проспективного наблюдения за пациентами, корректировки терапии в зависимости от результатов генетического обследования. Реализована возможность многофакторного формирования когорт пациентов для проведения различных научных исследований в будущем.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

На основании результатов диссертационной работы формируется представление об особенностях диагностики ПИДС как в целом в РФ, так и отдельных форм по отдельным возрастным группам в различных регионах. Сформулированы вопросы и задачи по выявлению и наблюдению за пациентами с ПИДС, решение которых может привести к снижению смертности, увеличению продолжительности жизни и улучшению качества жизни пациентов с ПИДС. Предложены инструменты для проспективного наблюдения за эффективностью выполнения поставленных задач по улучшению диагностики пациентов с ПИДС. Одним из итогов проведенного исследования стал разработанный алгоритм расчета потребности в препаратах иммуноглобулинов для регулярной заместительной терапии, использовании которого поспособствует планированию бюджетов регионов и достижению стабильного обеспечения лечением пациентов с ПИДС.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам. Она состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит приложение с 2 таблицами, иллюстрирована 29 рисунками и 5 таблицами. Библиография содержит 142 ссылки, из них 17 отечественных источников и 125 на иностранных языках. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Выводы сформулированы четко и логично, в соответствии с полученными результатами. Практические рекомендации основаны на полученных результатах, сформулированы последовательно выводам.

Во **введении** автор описывает актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования, формулирует цель и основные задачи работы, методологию и использованные методы, описывает степень новизны полученных результатов, их достоверность и научно-практическую значимость, а также данные апробации результатов и внедрения их в практику. Представлены сведения о личном вкладе автора и публикациях основных материалов диссертационного исследования, дана краткая характеристика объема и структуры диссертации, указаны основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** диссертационной работы представлен обзор литературы, посвященный эпидемиологии ПИДС в странах с различным этническим составом, социально-экономическими составляющими, уделено внимание влиянию методологии сбора и анализа информации. Описаны основные терапевтические подходы, продемонстрирована корреляция эффективности куративных методов лечения при ранней постановке диагноза у пациентов в странах с высоким уровнем диагностики ПИДС.

Во **второй главе «Материалы и методы»** автор подробно описывает дизайн регистра, формулирует определения основных эпидемиологических характеристик, приводит общую характеристику всей группы пациентов, описывает формирование определенных групп пациентов для выполнения поставленных задач по описанию терапии у пациентов с ПИДС.

В **третьей главе** представлены «Результаты исследования». Автор последовательно, исходя из современной классификации, описывает 10 групп ПИДС, уделяя внимание не только частым формам, но и перечисляя очень редкие формы ПИДС, которые создают все многообразие иммунодефицитов. Особые акценты расставлены на

возрастных особенностях и распределению по полу в каждой из групп. Описана значимость задержки диагноза и отягощенного семейного анамнеза, как важного настораживающего фактора при постановке диагноза и последующим семейным консультированием.

Эпидемиология ПИДС описана, опираясь на полученные результаты о распространенности в целом по стране и отдельных регионах, о частоте рождаемости и высокой смертности пациентов с ПИДС. Продемонстрированы возможности предложенных комбинаций эпидемиологических показателей для формирования точного представления о диагностике ПИДС в каждом регионе. Показаны нюансы нозологической структуры ПИДС в регионах, как свидетельство о наличии гиподиагностики отдельно взятых частых форм иммунодефицитов. Описаны тенденции и рост настороженности в отношении ПИД, в первую очередь среди взрослых, наблюдаемые в некоторых регионах.

Подробно описаны виды терапии, применяемые для лечения пациентов с ПИДС, проанализирован весь спектр терапевтических возможностей, включая число проведенных трансплантаций у детей с различными формами ПИДС. Особое внимание уделено проведению регулярной заместительной терапии иммуноглобулинами, выявлены системные проблемы и предложены пути решения, в виде разработанного алгоритма оценки потребности в препаратах иммуноглобулинов, с помощью которого возможно формирование бюджетов для закупок исходя из реальных потребностей пациентов, проживающих в каждом регионе.

Обсуждение результатов и заключение посвящены сравнительному анализу полученных данных по эпидемиологии ПИДС в РФ относительно мирового опыта. Автор формулирует основные проблемы и особенности диагностики ПИДС в РФ, включающие в первую очередь гиподиагностику гуморальных ПИДС у взрослых, высокую смертность детей первого года жизни с диагнозом комбинированный ПИД, выраженную задержку постановки диагноза.

Сформулированные по результатам выполненного исследования **выводы** соответствуют поставленной цели и задачам, являются логическим завершением диссертационной работы. Достоверность выводов не вызывает сомнений.

Практические рекомендации логично следуют из результатов проведенной работы.

Проведенная диссертационная работа является актуальным исследованием: внедрение полученных результатов в практику российского здравоохранения может позволить повысить выявление пациентов с ПИД всех возрастов, уменьшить частоту летальных исходов у детей раннего возраста, привести к улучшению обеспечения

пациентов всех возрастов препаратами иммуноглобулинов и к открытию новых иммунологических отделений, а также росту трансплантационных возможностей в РФ.

По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ в рецензируемых научных журналах, из них 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК), также следует отметить 5 публикаций в зарубежных журналах, индексируемых реферативными базами данных Web of Science или Scopus. Результаты, диссертационной работы Мухиной Анны Александровны представлены на российских и международных конференциях.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне и представляет собой объемное, целостное и полезное с научной и практической точки зрения научное исследование. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных статистических методов. Выводы в целом отражают цель и задачи. Практические рекомендации построены четко и являются адресными. Недостатков в содержании и оформлении работы не выявлено. Диссертационная работа написана литературным языком, наглядно иллюстрирована, содержит визуализацию, облегчающую восприятие материала. Принципиальных замечаний по выполненной работе нет, возникшие вопросы имеют дискуссионный характер.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах работы – в анализе литературных данных, в постановке цели и определении задач, обработке материала, представлении результатов работы на конференциях и конгрессах. Автор лично принимал участие как в наблюдении пациентов с ПИДС детского возраста, так и в формировании структуры регистра, сборе данных пациентов, анализе информации. На основании проведенного анализа разработан алгоритм оценки потребности в препаратах иммуноглобулинов, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы Мухиной А.А. могут быть использованы как в специализированных, так и в общепедиатрических лечебных учреждениях, при

**СВЕДЕНИЯ
об официальном оппоненте**

по защите диссертации **Мухинной Анны Александровны** на тему "Анализ эпидемиологических, клинических особенностей первичных иммунодефицитных состояний в Российской Федерации на основе популяционного регистра как инструмента для улучшения их диагностики и терапии" представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология

№ п/п	Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (с указанием пифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, по кафедре)	Основные работы, опубликованные в рецензируемых журналах за последние 5 лет
1.	Козлов Иван Генрихович	1964, РФ	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет) Кафедра организации и управления в сфере обращения	Доктор медицинских наук 3.2.7. Аллергология и иммунология	Профессор	<ol style="list-style-type: none"> 1. Labis V, Vazikuap E, Demin D, Дуашкова I, Zolotov D, Volkov A, Asadchikov V, Zhigalina O, Khmelenin D, Kurtsova D, Retichuk S, Semikina E, Sizova S, Oleinikov V, Khaidukov S, Kozlov I. // Cell-Molecular Interactions of Nano- and Microparticles in Dental Implantology. - Int J Mol Sci. – 2023. - Т24. - №3. – Стр.2267. - doi: 10.3390/ijms24032267. 2. Vulf M, Khlusov I, Угорова К, Todosenko N, Komar A, Kozlov I, Malashchenko V, Shipkina D, Khaziakhatlova O, Litvinova L. // MicroRNA Regulation of Bone Matrow Mesenchymal Stem Cells in the Development of Osteoporosis in Obesity. - Front Biosci (Schol Ed). – 2022. -Т14. - №3. – С.17. - doi: 10.31083/j.fbs1403017. 3. Labis V, Vazikuap E, Sizova S, Oleinikov V, Trulioff A, Serebriakova M, Kidrugaytsev I, Zhigalina O, Khmelenin D, Дуашкова I, Zolotov D, Asadchikov V, Volkov A, Khaidukov S, Kozlov I. // Immunopathological Inflammation in the Evolution of Mucositis and Peri-Implantitis. -

		<p>лекарственных средств, профессор</p>		<p>Int J Mol Sci. – 2022. -Т23. – №24.- Стр.15797. - doi: 10.3390/ijms232415797.</p> <p>4. Labis V, Bazikyan E, Zhigalina O, Sizova S, Olenikov V, Khmelinin D, Dyachkova I, Zolotov D, Viznitskiy A, Asadchikov V, Khaidukov S, Kozlov I. // Assessment of dental implant surface stability at the nanoscale level. - Dent Mater. – 2022. Т38. - №6. – Стр. 924-934. - doi: 10.1016/j.dental.2022.03.003.</p> <p>5. Vulf M, Shupkina D, Komar A, Vozguya M, Zatulokin P, Kitienkova E, Gazatova N, Kozlov I, Litvinova L. // Analysis of miRNAs Profiles in Serum of Patients With Steatosis and Steatohepatitis. Front Cell Dev Biol. – 2021. – Т.9 - №9. – Стр. 736677. - doi: 10.3389/fcell.2021.736677.</p> <p>6.</p>
--	--	-----------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. На обработку персональных данных согласен.

Доктор медицинских наук (3.2.7. Аллергология и иммунология) профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский Университет имени И.М. Сеченова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор



Козлов Иван Генрихович

Адрес организации: 119991, Российская Федерация г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Тел. 8(495) 609-14-00
 E-mail: imshniporlatmasocology@yandex.ru, exredition@mta.ru
 Сайт: www.sechenov.ru

