

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы 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 к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС, синоним: врожденные дефекты иммунитета - ВДИ) – это большая группа генетически обусловленных жизнеугрожающих заболеваний, в основе которых лежат функциональные и количественные дефекты различных звеньев иммунитета. В целом ВДИ характеризуются выраженным клиническим разнообразием, которое включает в первую очередь тяжелые инфекции, аутоиммунные и онкологические заболевания, цитопении вследствие костномозговой недостаточности, тяжелые формы аллергических заболеваний и рецидивирующие отеки. Дебют ВДИ может произойти в любом возрасте. Так, по зарубежным данным более 50% пациентов с установленным диагнозом ВДИ относится к взрослому населению. Все пациенты с установленным диагнозом ВДИ нуждаются в проведении терапии, включающей пожизненную заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов, противомикробную и иммуносупрессивную терапию, а часть пациентов имеет единственную лечебную опцию – трансплантацию стволовых клеток. Гиподиагностика ВДИ, и как следствие, отсутствие или несвоевременная терапия приводит к развитию тяжелых жизнеугрожающих осложнений, инвалидизации пациентов, летальным исходам в раннем возрасте.

Представления о распространенности ВДИ в популяции непрерывно пересматриваются по мере экспоненциального роста данных о генетическом многообразии дефектов иммунной системы, информированности врачей различных специальностей и расширения возможностей диагностических подходов. До середины второй декады двухтысячных годов ВДИ считались крайне редкими заболеваниями, но в последние годы в развитых странах их частота оценивается как минимум в 1 на 10 тыс. населения. Безусловно, эпидемиологические данные определяются не только истиной частотой встречаемости редких форм ВДИ, но и этническими, социальными особенностями региона, что обуславливает большой разброс показателя распространенности ВДИ от 1 на 6 тыс. до 1 на 100 тыс. населения.

Сбор информации о пациентах с редкими заболеваниями наиболее эффективно проводится во всем мире с помощью различных баз данных (регистров), например, Регистр Европейского общества иммунодефицитных состояний (ESID), за время работы с 2004 г. суммировал информацию о более чем 28 тысячах пациентов, проживающих во всех странах Европы, а также ряда стран Средиземноморского бассейна. Известно, что в Российской Федерации неоднократно создавались локальные базы данных, суммирующие как моноцентровой, так и региональный опыт. Однако, только после создания популяционного регистра пациентов с ПИДС, позволившего объединить усилия всех ведущих и большинства региональных центров, наблюдающих пациентов с ВДИ, появилась возможность проведения детального анализа эпидемиологии этой группы редких заболеваний с описанием региональных особенностей РФ. Понимание нюансов эпидемиологии ВДИ необходимо как для повышения уровня диагностики пациентов всех возрастов с данными редкими заболеваниями, так и для планирования объемов лекарственного обеспечения. Вышеизложенное обуславливает актуальность темы исследования.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мухиной А.А. соответствует шифрам научных специальностей 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология и имеет непосредственную связь с одним из важных направлений отечественной педиатрии – улучшением диагностики и лечения пациентов с первичными иммунодефицитами.

Новизна исследования и полученных результатов

В настоящем исследовании на большой группе пациентов впервые дана детальная характеристика нозологической структуры и эпидемиологии ВДИ в РФ, расставлены акценты в отношении возрастных, региональных особенностей, приведен расчет потребности в препаратах для заместительной терапии иммуноглобулинами.

Впервые для РФ описано создание и многолетнее функционирование системы мультицентрового накопления данных в регистре, позволяющего осуществлять проспективный мониторинг каждого пациента, с возможностью пересмотра диагноза и, следовательно, терапевтических подходов в зависимости от результатов генетического исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В работе подробно описаны эпидемиологические характеристики ВДИ в целом, и по отдельным регионам РФ, сформулированы острые проблемы диагностики ВДИ у пациентов разных возрастных групп. На этом основании сформулированы практические задачи, при решении которых уровень диагностики пациентов с ВДИ может повыситься, может уменьшиться смертность детей от осложнений ВДИ. В работе предложены инструменты для проспективного мониторинга состояния диагностики пациентов с ВДИ. С целью улучшения обеспечения пациентов лекарственными препаратами, планирования закупок в регионах в работе предложен алгоритм расчета потребности в препаратах иммуноглобулинов для регулярной заместительной терапии.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах работы: анализе данных литературы по разработке регистров для хранения данных, подходам к анализу данных, особенностям эпидемиологической структуры ВДИ в различных странах; в выборе направления и стратегии исследования, постановке цели, формулировке задач. Автор лично участвовал в разработке индивидуальных регистрационных карт регистра, внедрении работы регистра в региональных и федеральных клиниках, сборе данных, разработке алгоритма статистического анализа данных, анализе результатов исследования, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации. Кроме этого, автор лично принимал участие в ведении пациентов с ПИДС, непрерывной модернизации функционала регистра.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертации Мухиной А.А. могут быть применены в практическом здравоохранении, в профильных и педиатрических лечебных учреждениях. Представленные данные могут способствовать улучшению диагностики ПИДС, повышению настороженности среди врачей различных специальностей, пониманию маршрутизации пациентов в профильные центры. Полученные результаты могут найти практическое применение при оценке эффективности мер по улучшению выявления как ВДИ в целом, так и отдельных форм ВДИ, проблемных для отдельных регионов. Предложенные алгоритмы расчета объемов иммуноглобулинов для заместительной

терапии помогут улучшить обеспечение пациентов жизненно-необходимыми препаратами.

Печатные работы автора, в том числе в изданиях, рекомендуемых ВАК

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) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 5 в зарубежных журналах, индексируемых реферативными базами данных Web of Science или Scopus.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа написана в стандартном научном стиле, структура работы содержит рекомендованные ГОСТом разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, обсуждение полученных результатов исследования, выводы и практические рекомендации, списки сокращений и списка используемой литературы. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Обзор литературы изложен на 30 страницах и содержит полную информацию по эпидемиологии ВДИ в мире, с подробным описанием влияния этнических, методологических и диагностических подходов к формированию основных эпидемиологических показателей. В главе «Материалы и методы» даны определения используемым эпидемиологическим показателям, подробно охарактеризована многочисленная группа пациентов, описано формирование групп пациентов для анализа отдельных эпидемиологических параметров, анализа терапии. В главе, посвященной собственным результатам исследования, последовательно представлены общая характеристика пациентов, детальное описание нозологической структуры ВДИ в РФ с подробной характеристикой каждой из 10 групп ВДИ в соответствии с их классификацией; особенности и значение семейного анамнеза для генетически обусловленных ВДИ; описаны распространенность, рождаемость, смертность на всей группе пациентов; охарактеризованы региональные особенности структуры и эпидемиологии ВДИ в РФ, основные подходы к терапии ВДИ в РФ, дана оценка потребности в препаратах иммуноглобулинов. В заключительной главе представлено обсуждение полученных результатов и сформулированы выводы, логично вытекающие из результатов работы. Выводы основаны на представленном фактическом материале, четко структурированы и подкреплены аргументами.

Работа изложена на 146 машинописного текста, содержит приложение с 2 таблицами, проиллюстрирована 29 рисунками, данные представлены в 5 таблицах. Библиография содержит 142 ссылки, из них на 17 отечественных источников и 125 на иностранных языках.

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

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 высоком научно-методическом уровне и представляет собой цельное, глубокое, объёмное и важное с практической и научной точки зрения научное исследование. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных статистических методов. Выводы отражают поставленную цель и задачи. Практические рекомендации сформулированы понятно, являются адресными. Недостатков в содержании и оформлении не выявлено.

Заключение

Таким образом, диссертация 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», выполненная под руководством д.м.н., профессора РАН, Щербины Анны Юрьевны и д.м.н., профессора Латышевой Татьяны Васильевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по описанию эпидемиологии и клинических особенностей ВДИ с использованием данных регистра.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Мухина Анна Александровна достоин присуждения искомой степени по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, доцентом Овсянниковым Дмитрием Юрьевичем и заведующей кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Татаурщиковой Натальей Станиславовной обсужден и утвержден на совместном

заседании кафедры педиатрии Медицинского института и кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол №10 от 21 марта 2023 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой педиатрии
Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доцент, доктор медицинских наук
(специальность 3.1.21. Педиатрия)

Дмитрий Юрьевич Овсянников

Заведующая кафедрой
клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии
факультета непрерывного
медицинского образования
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
профессор, доктор медицинских наук
(специальность: 3.2.7.
Аллергология и иммунология)

Наталья Станиславовна Татаурщикова

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»,
профессор, доктор медицинских наук



Алексей Юрьевич Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макля, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы 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 к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

В Диссертационный совет 21.1.025.01

при ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ
(117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации **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" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология

Полное и сокращенное наименование ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Ястребов Олег Александрович доктор юридических наук, профессор, Ректор ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученые специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом ее работы	Костин Андрей Александрович доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Специальности: 14.01.23 Урология, 14.01.12 Онкология Первый проректор - проректор по научной работе ФГАОУ ВО «РУДН» Согласен на обработку персональных данных.
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Овсянников Дмитрий Юрьевич доктор медицинских наук, доцент, специальность 3.1.21. Педиатрия заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» Согласен на обработку персональных данных. Татаурщикова Наталья Станиславовна доктор медицинских наук, профессор, специальность: 3.2.7. Аллергология и иммунология заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «РУДН» Согласна на обработку персональных данных.
Список основных публикаций работников ведущей организации	1. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Халед М., Илларионова Т.Ю., Назарова Т.И., Елисеева Т. И.;

по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях	<p>Фролов П. А., Семятов С.М., Нгуен Б.В. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – №1. – С. 186-192.</p> <p>2. Овсянников Д. Ю., Кешишян Е. С., Кршеминская, И. В., Быстрова, О. В. Распространенность бронхолегочной дисплазии в Российской Федерации. Реальны ли получаемые данные? // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – №. 3. – С. 34-38.</p> <p>3. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхиальной астмы у недоношенных детей: метаанализ. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019 – Т.58 - №3. – С. 27-32.</p> <p>4. Овсянников Д.Ю., Колганова Н.И. Практические основы выбора препарата биологической терапии бронхиальной астмы у детей и подростков. // Астма и аллергия. -2022 - №1. - С. 25-36.</p> <p>5. Сангидорж Б., Татаурщикова Н. С., Ронжина А.Н. Локальная иммунотерапия у пациентов с вирус-ассоциированным аллергическим ринитом. // Практическая медицина. – 2017. - Т. 7. - №. 108. - С. 160-165.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	117198
Объект	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Город	Москва
Улица	Миклухо-Маклая
Дом	6
Телефон	(495) 787-38-03 (1216), 434-42-12, 434-66-82
e-mail	rector@rudn.ru, rudn@rudn.ru
Web-сайт	http://www.rudn.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

**Первый проректор - проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН**



А.А. Костин