

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ФГБУ
«НМИЦ детской гематологии, онкологии и
иммунологии имени Дмитрия Рогачева»,

доктор медицинских наук, доцент
Новичкова Г.А.

«12» апреля 2022



Заключение

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа Мухиной Анна 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» по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология выполнена в отделе эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В период подготовки работы и в настоящее время соискатель Мухина Анна Александровна работает научным сотрудником отдела эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов и врачом аллергологом-иммунологом консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева».

В 1999 году закончила факультет фундаментальной медицины МГУ им М.В. Ломоносова по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 году в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Научные руководители:

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор РАН. Заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава

России.

Латышева Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения иммунопатологии, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии клиники ФГБУ "ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Актуальность темы исследования.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это большая группа моногенных заболеваний иммунной системы (ИС), фенотипическое разнообразие клинической симптоматики определяется функциональным дефектом пораженного звена ИС. В настоящее время выделяют 9 основных групп ПИДС [Tangye S.G et al., 2020].

В настоящее время не известна точная частота встречаемости ПИД в мире. Частота встречаемости отдельных нозологических форм ПИДС в мире колеблется от 1 : 6000 до 1 : 100 000 и во многом зависит от методологии получения и анализа информации. Максимальные цифры распространенности ПИДС получены во Франции, где частота встречаемости ПИДС в отдельных регионах достигает 8 : 100 000 человек, в среднем же показатель по Европе составляет 2-4 : 100 000 чел. [Mahlaoui N. et al, 2017]. В странах Ближнего Востока большая встречаемость ПИДС, до 6 : 100 000 человек, связана с распространенностью близкородственных браков, высокой частотой рождения детей с ПИДС с аутосомно-рецессивным типом наследования, большим числом семейных случаев ПИДС [Abolhassani H. et al., 2018]. Исходя из средних значений распространенности ПИДС в мире, и в Европе в частности, можно предположить, что вероятное число пациентов с ПИДС в РФ, которое составляет не менее 12 – 14 тысяч пациентов.

Во всем мире базы данных являются единственным способом для объективного сбора и накопления информации по различным нозологическим группам пациентов [Abolhassani H. et al., 2020]. Наиболее эффективно накапливают и представляют данные крупные регистры, объединяющие в себе информацию из национальных регистров отдельных стран [El-Helou S.M. et al., 2019]. Регистр Европейского общества иммунодефицитных состояний (ESID), например, существует с 2004 года и содержит информацию о более чем 28 тысячах пациентов, проживающих не только на территории Европы, но и ряда близлежащих стран.

В Российской Федерации неоднократно предпринимались попытки создания регистров пациентов с ПИДС, локализованные на уровне регионов или федеральных центров. Такие

проекты описывали опыт разрозненных научных групп и не отражали ситуацию в целом по стране.

В 2017 г. по инициативе Национальной Ассоциации экспертов в области ПИД (НАЭПИД) был создан регистр пациентов с ПИДС, который успешно функционирует и на настоящий момент насчитывает более 3 тысяч пациентов ПИДС [Mukhina et al., 2020].

Первый анализ данных, полученный по результатам работы регистра, продемонстрировал значительную гиподиагностику в целом по стране, существенную отсрочку постановки диагноза, а также высокую смертность пациентов с диагнозом ПИДС на первом году жизни.

Таким образом, вышесказанное формулирует актуальность данного исследования.

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов исследования.

Соискателем был проведен анализ литературных данных, посвященных эпидемиологии различных форм ПИДС в мире. Соискатель участвовал в разработке индивидуальных регистрационных карт (ИРК) регистра и внедрении работы регистра в профильных отделениях федеральных и региональных клиник РФ. Соискатель осуществлял сбор и анализ данных. Совместно с научными руководителями определены цель, задачи и методы исследования, разработан алгоритм статистической обработки данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Соискатель лично принимал участие в ведении пациентов с ПИДС, усовершенствовании функционала регистра, пополнении регистра данными пациентов, а также в разработке алгоритмов анализа накопленной информации.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов исследования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается объемом и репрезентативностью выборки, охватом всех регионов РФ, применением современных методов статистической обработки данных и выбором адекватных критериев для анализа. Достоверности полученных результатов также подтверждается публикациями в рецензируемых научных изданиях.

Научная новизна полученных результатов исследования.

В настоящем исследовании на основании информации, накопленной в регистре, сформирована и охарактеризована репрезентативная когорта российских пациентов

детского и взрослого возраста с диагнозом ПИДС. Впервые проведен подробный и всесторонний анализ эпидемиологии ПИДС в РФ на большой группе пациентов с ПИДС всех возрастов из всех регионов РФ. Впервые охарактеризованы региональные особенности диагностики пациентов с ПИДС в РФ. Впервые в РФ проведена оценка потребностей пациентов с ПИДС в лекарственной терапии препаратами иммуноглобулинов. Кроме этого впервые создана непрерывная система накопления данных в регистре в течение жизни пациента, что обеспечивает проспективный мониторинг пациента, возможность пересмотра диагноза и терапевтических подходов в зависимости от результатов генетического исследования. Впервые в России создана возможность для проспективного формирования групп пациентов с различными редкими формами ПИДС для их последующего фундаментального изучения.

Практическая значимость.

Детально описаны эпидемиологические аспекты ПИДС, как в целом по РФ, так и по отдельным регионам с акцентами на наиболее острых проблемах диагностики ПИДС. Сформулированы практические задачи, решение которых приведет к повышению выявляемости пациентов с ПИДС, уменьшению смертности детей от осложнений ПИДС. Созданы инструменты для проспективного мониторинга диагностики пациентов с ПИДС и оценки эффективности проводимых мер, направленных на улучшение выявления пациентов с ПИДС всех возрастов. Разработан алгоритм расчета потребности в препаратах иммуноглобулинов для регулярной заместительной терапии, что позволит провести планирование бюджетов регионов и унифицировать лечение групп пациентов с ПИДС.

Публикации автора.

По теме диссертации опубликованы девять печатных работ в зарубежных и отечественных рецензируемых научных журналах.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузьменко, Н.Б., Анализ семейных случаев первичных иммунодефицитов в контексте генетического консультирования / Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, А.Л. Козлова, Е.В. Дерипапа, Е.А. Викторова, Д.В. Юхачёва, Е.В. Райкина, Д.Е. Першин, А.Ю. Щербина. Анализ семейных случаев первичных иммунодефицитов в контексте генетического консультирования. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С.125–133.

2. Кузьменко, Н.Б., Хромосомные aberrации как причина комплексного фенотипа у детей с первичными иммунодефицитами. Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина А.А., Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Л. Хорева, О.А. Швец, Е.А. Деордиева, В.И. Бурлаков, А.А. Роппельт; Д.В. Юхачёва, А.А. Моисеева, С.П. Хомякова, М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, Е.В. Райкина, А.Ю. Щербина. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020 – Т. 19. – № 4. – С.62–67.
3. Мухина А.А. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации / А.А. Мухина, И.Н. Абрамова, Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина, Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, А.М. Костинова, Н.И. Ильина, А.С. Катрышева, Е.В. Сударикова, С.Б. Зимин, А.А. Корсунский, Л.Ю. Барычева, Л.Т. Кубанова, Л.Р. Кальметьева, Д.Д. Пролыгина, Г.А. Давлетбаева, Л.Г. Шакирова, Е.М. Грачева, О.С. Селезнева, К.П. Кузьмичева, О.А. Рычкова, Е.В. Демихова, В.Г. Демихов, И.О. Фролова, Е.В. Тимофеева, С.Н. Дурягина, А.В. Горенькова, Е.В. Власова, О.М. Лаба, Н.В. Шахова, А.Ю. Кутлянцева, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т.19. – №4. – С. 18-29.
4. Mukhina A. A. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry / A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, Y.A. Rodina, I.V. Kondratenko, A.A. Bologov, T.V. Latysheva, A.P. Prodeus, A.N. Pampura, D.N. Balashov, N.I. Ilyina, E.A. Latysheva, E.A. Deordieva, O.A. Shvets, E.V. Deripapa, I.N. Abramova, O.E. Pashenko, S.S. Vahlyarskaya, N.V. Zinovyeva, S.B. Zimin, E.V. Skorobogatova, E.B. Machneva, D.S. Fomina, M.G. Ipatova, L.Y. Barycheva, L.S. Khachirova, I.A. Tuzankina, M.A. Bolkov, N.V. Shakhova, E.M. Kamaltynova, F.I. Sibgatullina, M.N. Guseva, R.N. Kuznetsova, A.M. Milichkina, A.A. Totolian, N.M. Kalinina, E.A. Goltsman, E.I. Sulima, A.Y. Kutlyanceva, A.L. Khoreva, Z.A. Nesterenko, E.V. Tymofeeva, A.Ermakova, D.D. Prologina, L.R. Kalmetieva, G.A. Davletbaieva, I.A. Mirsayapova, O.A. Richkova, K.P. Kuzmicheva, M.A. Grakhova, N.B. Yudina, E.A. Orlova, O.S. Selezneva, S.G. Piskunova, T.V. Samofalova, T.V. Bukina, A.D. Pechkurova, N. Migacheva, E.V. Barmina, N.A. Parfenova, S.N. Isakova, E.V. Averina EV, I.V. Sazonova, S.Y. Starikova, T.V. Shilova, T.V. Asekretova, R.N. Suprun, E.I. Kleshchenko, V.V. Lebedev, E.V. Demikhova, V.G. Demikhov, V.A. Kalinkina, A.V. Gorenkova, S.N. Duryagina, T.B. Pavlova, V.M. Shinkareva, I.V. Smoleva, T.P. Aleksandrova, Z.M. Bambaeva, M.A. Philippova, E.M. Gracheva, G.I. Tcyvkina, A.V. Efremkov, D. Mashkovskaya, I.V. Yarovaya, V.A. Alekseenko, I.V. Fisyun, G.V. Molokova, E.V. Troitskaya, L.I. Piatkina, E.V. Vlasova, O. Ukhanova, E.G. Chernishova, M. Vasilieva, O.M. Laba, E. Volodina, E.V. Safonova, K.A. Voronin, M.V. Gurkina, A.G. Rummyantsev, G.A. Novichkova, A.Y. Shcherbina // Frontiers in Immunology. – 2020. – Т. 11 – С. 1491.
5. Le Coz, C. Constrained chromatin accessibility in PU.1-mutated agammaglobulinemia patients / C. Le Coz, D.N. Nguyen, C. Su, B.E. Nolan, A.V. Albrecht, S. Xhani, D. Sun, B. Demaree, P. Pillarisetti, C. Khanna, F. Wright, P.A. Chen, S. Yoon, A.L. Stiegler, K. Maurer, J.P. Garifallou, A. Rymaszewski, S.H. Kroft, T.S. Olson, A.E. Seif, G. Wertheim, S.F.A. Grant, L.T. Vo, J.M. Puck, K.E. Sullivan, J.M. Routes, V. Zakharova, A. Shcherbina, A. Mukhina, N.L. Rudy, A.C.E. Hurst, T.P. Atkinson, T.J. Boggon, H. Hakonarson, A.R. Abate, J. Hajjar, S.K. Nicholas, J.R. Lupski, J. Verbsky, I.K. Chinn, M.V. Gonzalez, A.D. Wells, A. Marson, G.M.K. Poon, N. Romberg // Journal of Experimental Medicine. – 2021. – Т. 218 – № 7. – С. – e20201750.
6. Maccari, M.E. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. / M.E. Maccari, H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, A. Aiuti, O. Aleinikova, C. Bangs, S. Baris, F. Barzaghi, H. Baxendale, M.

- Buckland, S. Burns, C. Cancrini, A. Cant, P. Cathébras, M. Cavazzana, A. Chandra, F. Conti, T. Coulter, L.A. Devlin, J. Edgar, A. Faust, A. Fischer, M. Garcia-Prat, L. Hammarström, M. Heeg, S. Jolles, E. Karakoc-Aydiner, G. Kindle, A. Kiykim, D. Kumararatne, B. Grimbacher, H. Longhurst, N. Mahlaoui, T. Milota, F. Moreira, D. Moshous, A. **Mukhina**, O. Neth, B. Neven, A. Nieters, P. Olbrich, A. Ozen, J. Pachlopnik Schmid J, C. Picard, S. Prader, W. Rae, J. Reichenbach, S. Rusch, S. Savic, A. Scarselli, R. Scheible, A. Sediva S. Sharapova, A. Shcherbina, M. Slatter, P. Soler-Palacin, A. Stanislas, F. Suarez, F. Tucci, A. Uhlmann, J. van Montfrans, K. Warnatz, A. Williams, P. Wood, S. Kracker A. Condliffe, S. Ehl // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Т. 9 – С. 543.
7. Кан Н.Ю. Течение инфекции COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями / Н.Ю. Кан, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Деордиева, А. Л. Козлова, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, А.Л. Хорева, А.А. Моисеева, В.И. Бурлаков, Е.А. Викторова, О.А. Швец, З.А. Нестеренко, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, Е.А. Фролов, Р.Н. Кузнецова, А.А. Тотолян, А.М. Миличкина, Е.В. Власова, Н.В. Зиновьева, С.Б. Зимин, А.К. Константинова, О.А. Рычкова, К.П. Кузьмичева, Е.Н. Семенюк, Д.С. Фомина, Н.В. Фисюн, О.С. Селезнева, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина // *Педиатрия*. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 83 – 90.
 8. Magg, T. CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease / T. Magg, A. Shcherbina, D. Arslan, M.M. Desai, S. Wall, V. Mitsialis, R. Conca, E. Unal, N. Karacabey, A. **Mukhina**, Y. Rodina, P.D. Taur, D. Illig, B. Marquardt, S. Hollizeck, T. Jeske, F. Gothe, T. Schober, M. Rohlf, S. Koletzko, E. Lurz, A.M. Muise, S.B. Snapper, F. Hauck, C. Klein, D. Kotlarz // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2019. – Т. 25 – № 11. – С. 1788–1795.
 9. Dimitrova, D. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome / D. Dimitrova, Z. Nademi, M.E. Maccari, S. Ehl, G. Uzel, T. Tomoda, T. Okano, K. Imai, B. Carpenter, W. Ip, K. Rao, A. Worth, A. Laberko, A. **Mukhina**, B. Néven, D. Moshous, C. Speckmann, K. Warnatz, C. Wehr, H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, J. Bleesing, J. Dara, C. Dvorak, S. Ghosh, H. Kang, G. Markelj, A. Modi, D. Bayer, L. Notarangelo, A. Schulz, M. Garcia-Prat, P. Soler-Palacín, M. Karakükcü, E. Yilmaz, E. Gambineri, M. Menconi, T. Masmaz, M. Holm, C. Bonfim, C. Prando, S. Hughes, S. Jolles, E. Morris, N. Kapoor, S. Koltan, S. Paneesha, C. Steward, R. Wynn, U. Duffner, A. Gennery, A. Lankester, M. Slatter, J. Kanakry // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Т. 149 – № 1. – С. 410-421.e7.

Соответствие содержания диссертации специальности

Диссертационная работа «Анализ эпидемиологических, клинических особенностей первичных иммунодефицитных состояний в российской федерации на основе популяционного регистра как инструмента для улучшения их диагностики и терапии» Мухиной Анны Александровны соответствует специальностям 3.1.21. Педиатрии и 3.2.7. Аллергологии и иммунологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Мухиной

Анны Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства РФ), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и рекомендуется к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Заключение принято на совместном заседании сотрудников отделения клинической иммунологии, стационара кратковременного лечения, отделения онкогематологии, лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов, лаборатории молекулярной биологии, консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 26 человек.

Результаты голосования: «за» - 26 человек, «против» - нет, «воздержавшихся» - нет.

Протокол N. 1 от 12 апреля 2022 г.

Зам. заведующего отделением иммунологии, старший научный сотрудник отдела «Оптимизации лечения иммунодефицитов» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, к.м.н.



Родина Ю.А