

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (специальность 14.01.08 - «Педиатрия») **Овсянникова Дмитрия Юрьевича** на диссертацию **Корсунского Ильи Анатольевича** «Ранняя диагностика иммунодефицитных состояний у детей: клинические и лабораторные аспекты», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность исследования

Высокая частота встречаемости первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) и сложность их диагностики определяют актуальность данного научного исследования. Новорождённые с тяжёлыми комбинированными иммунными недостаточностями (ТКИН) являются клинически здоровыми при рождении и остаются таковыми до тех пор, пока врожденная неспособность вырабатывать Т- и В-лимфоциты компенсируется антитело-опосредованным иммунитетом кормящей матери. В случае менее тяжёлых форм ПИДС их клинические проявления крайне неспецифичны, что приводит к серьёзной задержке в постановке диагноза и определении правильной тактики ведения пациента. Используемые в настоящее время методы лабораторной диагностики иммунодефицитных состояний у детей являются сложными, дорогостоящими, трудоемкими и требующими подготовленного персонала лабораторий. Вследствие этого иммунологические анализы крайне редко выполняются в реальной клинической практике или не выполняются вовсе. Кроме того, эти анализы требуют свежие образцы периферической крови, которые быстро портятся и не могут быть сохранены и повторно использованы в дальнейшем.

Целью исследования явилось изучение возможности выявления ПИДС с помощью измерения маркеров наивных Т- (TREC) и В- (KREC) лимфоцитов в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга или в

цельной крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Не вызывает сомнений целесообразность разработки и внедрения в клиническую практику лабораторной тест-системы для количественного определения концентрации TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга и в цельной крови пациентов из группы риска по развитию иммунодефицитных состояний.

Научная новизна исследования

Впервые определена корреляция концентрации TREC и KREC с количеством экспрессирующих CD3, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, а также с количеством экспрессирующих CD19 В-лимфоцитов.

Диссертантом с соавторами впервые в Российской Федерации разработана и апробирована лабораторная тест-система, позволяющая выявлять пациентов с иммунодефицитными состояниями до их клинической манифестации.

На основании большого популяционного исследования доказана целесообразность внедрения разработанного анализа в систему неонатального скрининга и в клиническую практику врача-педиатра.

Диссертантом с соавторами (Гордукова Мария Александровна, Продеус Андрей Петрович, Филипенко Максим Леонидович) получен патент №2587540 «Способ диагностики состояния иммунной системы пациента и набор праймеров, зондов и стандартных образцов для количественной оценки ДНК молекул TREC, KREC и количества геном эквивалентов ДНК» (заявка №2015132823, приоритет изобретения 06 августа 2015 года, зарегистрировано в государственном реестре изобретений Российской Федерации 25 мая 2016 года).

Значимость для науки и практики

ПИДС полностью соответствуют критериям заболеваний, для диагностики которых целесообразно использование неонатального скрининга. Учитывая высокую суммарную частоту встречаемости заболеваний этой группы и их гиподиагностику, тяжесть течения болезни и

осложнений, эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в раннем возрасте, эффективность раннего начала заместительной терапии, простоту и дешевизну лабораторного анализа, ПИДС в общем и ТКИН, в частности, являются идеальными кандидатами для включения в систему неонатального скрининга России.

Результаты представленного исследования показали, что разработанный анализ количества TREC и KREC является значимым прогностическим маркером развития первичных иммунодефицитных состояний у новорождённых, а также даёт ценную диагностическую и прогностическую информацию в отношении широкого спектра заболеваний, связанных с нарушением T- и/или B-клеточного звена иммунитета, а также комбинированных иммунодефицитов, ассоциированных с синдромальными проявлениями. Эта информация позволяет определять когорту пациентов, нуждающихся в углублённом иммунологическом обследовании. Сухие пятна крови полностью стандартизированы. Они могут храниться в течение многих лет на случай повторного исследования при необходимости, не требуют дополнительных затрат на транспортировку.

Согласно заключению отчёта клинического исследования испытательного центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» медицинское изделие «Набор реагентов для диагностики *in vitro* «БиТ-тест» для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-001-17608775-2017» может быть рекомендовано к использованию в медицинской практике на территории Российской Федерации.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендации,

библиографического указателя, включающего 194 литературных источника, в том числе 4 отечественных и 190 иностранных. Работа иллюстрирована 44 таблицами и рисунками.

Введение полноценно отражает актуальность работы и обоснование для проведения данного исследования. Цель и задачи исследования чётко сформулированы.

В обзоре литературы на основании данных мировой литературы представлен анализ текущего состояния проблемы, актуальные аспекты диагностики ПИДС, особенности их терапии. Достаточно подробно представлены сведения о генетическом разнообразии ПИДС, качестве жизни пациентов с данными заболеваниями, эпидемиологии ТКИН, неонатальном скрининге, в частности, ПИДС и его фармакоэкономической обоснованности. Отдельно освещены вопросы использования TREC и KREC в диагностике ТКИН, идиопатической лимфопении у детей первого года жизни

В главе «Материалы и методы» детально охарактеризованы применявшиеся в работе методы исследования, выбор которых является соответствующим поставленным цели и задачам. В работе использованы общеклинические и лабораторные методы исследования, направленные на комплексную оценку состояния детей с иммунодефицитными состояниями.

В главах собственных исследований представлен адекватный для достоверной оценки объём данных.

В главе «Заключение» представлено обсуждение полученных результатов с сопоставлением данных других авторов, проведён тщательный анализ материала исследования.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведённого исследования, отвечают на поставленные задачи, имеют адресный характер.

Достоверность и обоснованность результатов

Степень достоверности результатов и их обоснованность подтверждаются необходимым количеством обследованных пациентов, а также использованием соответствующих статистических методов обработки данных.

Статистический анализ позволил соискателю провести адекватную оценку эффективности разработанной тест-системы, разработать оптимальный алгоритм выявления пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями до их клинической манифестации.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы и подтверждены результатами выполненных исследований.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику клинко-диагностического центра детской иммунологии и аллергологии и первого педиатрического отделения (иммунология и аллергология) ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, а также в работу молекулярно-генетической лаборатории МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского ДЗМО.

Рекомендации по использованию результатов научной работы

Полученные результаты и сделанные выводы имеют бесспорное научно-практическое значение, могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику специализированных медицинских учреждений педиатрического и иммунологического профиля, в образовательный процесс подготовки студентов, ординаторов, аспирантов и слушателей системы непрерывного медицинского образования, а также для дальнейших научных исследований.

Полнота освещения основных результатов диссертации

Полученные по итогам выполненного исследования результаты достаточно полно отражены в 25 научных работах, в том числе 11 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Материалы диссертации были широко представлены на международных и российских конгрессах и конференциях.

Получен патент №2587540 «Способ диагностики состояния иммунной системы пациента и набор праймеров, зондов и стандартных образцов для количественной оценки ДНК молекул TREC, KREC и количества геном эквивалентов ДНК». Авторы патента: Гордукова М. А., Продеус А. П., Филипенко М. Л., Корсунский И. А. Заявка №2015132823. Приоритет изобретения 06 августа 2015 года. Зарегистрирован в государственном реестре изобретений Российской Федерации 25 мая 2016 года.

Получено регистрационное удостоверение №РЗН 2018/7447 на медицинское изделие «набор реагентов для диагностики *in vitro* «БиТ-тест» для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-001-17608775-2017».

Замечания

Принципиальных замечаний по сути диссертационной работы нет. В тексте диссертации встречаются отдельные опечатки и стилистические неточности, не снижающие общего положительного впечатления от работы и ее качества.

Заключение

Таким образом, диссертация Корсунского Ильи Анатольевича на тему «Ранняя диагностика иммунодефицитных состояний у детей: клинические и лабораторные аспекты», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема – разработана, апробирована и впервые внедрена в практику российского здравоохранения тест-система с целью ранней диагностики и скрининга первичных иммунодефицитных состояний у детей, что имеет

важное практическое значение для педиатрии, клинической иммунологии, аллергологии и неонатологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а её автор, Корсунский Илья Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – «педиатрия» и 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология».

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.08 – «педиатрия»),

заведующий кафедрой педиатрии

Медицинского института

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов

Министерства науки

и высшего образования России

Д.Ю. Овсянников

Контактная информация: ФГАОУ ВО «РУДН»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Тел.: +7 (495) 434-70-27; E-mail: rudn@rudn.ru

Подпись Овсянникова Дмитрия Юрьевича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета

Медицинского института РУДН

кандидат фармацевтических наук



Т.В. Максимова