

Отзыв

на диссертационную работу Хачировой Людмилы Сергеевны «Эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений в Ставропольском крае», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы диссертации

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) – генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежат повреждения различных звеньев иммунной системы, что сопровождается повышенной восприимчивостью к инфекции, развитием опухолевых и аутовоспалительных заболеваний. Тяжелые формы ПИД приводят к летальным исходам в первые два года жизни ребенка, менее тяжелые – к необратимым изменениям, значительно снижающим качество жизни. За последние несколько десятилетий произошел значительный прогресс в молекулярно-генетической диагностике ПИД, появились новые терапевтические технологии, такие как трансплантация гемопоэтических клеток и генная терапия, позволяющие сохранить пациентам жизнь, а иногда и полностью излечить. При этом ранняя диагностика и терапия существенно оптимизируют выживаемость. Распространенность ПИД в различных регионах мира является одним из ключевых эпидемиологических показателей, позволяющих формировать оптимальную политику общественного здравоохранения в отношении их лечения и профилактики на региональном, государственном и международном уровнях. С помощью регистров ПИД ведется активный учет и наблюдение пациентов, что открывает широкие возможности по изучению эпидемиологических закономерностей, клинической картины, а также эффективности и рациональности терапии этих редких заболеваний.

Региональные эпидемиологические исследования ПИД крайне важны для совершенствования этапов маршрутизации пациентов в федеральные

центры, планирования объемов медицинской помощи и лекарственного обеспечения.

Таким образом, диссертационная работа Хачировой Л.С., посвященная эпидемиологии и скрининговой диагностике первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае представляет большой интерес.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные автором данные достоверны, их основой является клинический материал с достаточным для проведения статистического анализа количеством наблюдений – 88 больных с врожденными иммунными нарушениями, 49 архивных тест-бланков сухих пятен крови, 15 пациентов с настораживающими признаками первичных иммунодефицитов.

Результаты работы документированы грамотно выполненными таблицами и рисунками. Методы исследования, используемые в диссертации, современны и достаточно информативны. В работе использован комплекс методов статистической обработки (описательная и аналитическая статистики с применением критериев однофакторного дисперсионного анализа, Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна, χ^2 Пирсона). Выводы логически вытекают из содержания работы и отражают суть проведенных исследований. Практические рекомендации конкретизированы и оптимальны для использования врачами-педиатрами, неонатологами, детскими инфекционистами, врачами общей практики, пульмонологами, аллергологами-иммунологами и сотрудниками научно-исследовательских учреждений, занимающихся проблемами врожденных ошибок иммунитета.

Представленные сведения убедительно показывают, что научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные диссертантом, в полной мере достоверны и обоснованы.

Научная новизна результатов исследования

В диссертационном исследовании впервые проведено эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений в

Ставропольском крае. Установлена распространенность первичных иммунодефицитов и их нозологических форм. Показано, что наиболее распространенными являются дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%). Выявлено, что в когорте первичных иммунодефицитов Ставропольского края имеется 27 нозологических форм ПИД, при этом молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных.

Впервые определены сроки задержки в постановке диагноза ПИД у пациентов Ставропольского края, достигающие 2,9 года. Впервые изучен характер коморбидной патологии у пациентов в регистре СК, выявлено преобладание инфекций (73,9%), распространенность аутовоспалительных синдромов (18,1%), рецидивирующих ангиоотечков (8%), онкологических процессов (4,5%). Впервые проведена оценка объема иммунореконструктивной, генноинженерной, заместительной и профилактической антимикробной терапии у пациентов в регистре СК, установлено количество случаев с летальным исходом – 6,8%.

Впервые проведено ретроспективное определение количества эксцизионных колец реаранжировки генов T- и B-клеточных рецепторов в сухих пятнах крови в когорте умерших детей с фатальными инфекциями в СК. Показано, что у 11,6% умерших детей имеет место значительное снижение TREC и/или TREC до недетектируемых значений, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС. Установлено снижение уровней TREC наблюдается у недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель, а также в группе пациентов с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыделительных путей, болезнью Дауна.

Практическая значимость исследования

В процессе выполнения диссертационного исследования был создан регистр первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о гиподиагностике первичных ИДС в Ставропольском крае и существенной отсрочке в постановке диагноза, достигающей 2,9 года, что является теоретической базой для создания образовательных программ, способствующих формированию настороженности в отношении первичных иммунодефицитов с целью их ранней диагностики и маршрутизации пациентов в отделения иммунологического профиля федеральных учреждений.

Выявленные в ходе исследования данные открывают дополнительные возможности для использования TREC и KREC в качестве предикторов неблагоприятного исхода у больных с тяжелыми инфекциями неонатального периода (неонатальный сепсис, менингит, пневмония), а также при назначении заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у недоношенных детей и пациентов с врожденными пороками развития.

Полученные автором результаты позволяют рекомендовать определение TREC и KREC методом мультиплексного анализа у детей с настораживающими признаками в качестве эффективного и недорогого метода для выявления первичных иммунодефицитов на ранних этапах диагностического поиска.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Введение содержит сведения об актуальности, цели и задачах исследования, научной новизне, практической значимости, основных положениях, выносимых на защиту, автора, практического использования

полученных результатов, публикациях и апробации работы, объеме и структуре диссертации, связи с научными программами.

Цель и задачи сформулированы четко и лаконично.

В обзоре литературы представлена современная информация о регистрах первичных иммунодефицитах, существующих в мире и Российской Федерации, возможностях мультиплексного анализа генов реаранжировки T- и B-клеточных рецепторов для диагностики и мониторинга первичных иммунодефицитов и других расстройств иммунной системы. Обзор полный и свидетельствует о знании автором изучаемой проблемы. Список использованной литературы включает 254 источника, в том числе 65 публикации отечественных авторов, 169 – иностранных.

В главе «Материал и методы» представлена характеристика клинического материала, критерии постановки диагноза, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы. Объем клинического материала достаточен для обеспечения объективной оценки результатов исследования. Диагностические методы, применявшиеся в работе, являются современными. Для обработки результатов исследования выбраны адекватные методы статистического анализа.

В главе 3 подробно и последовательно изложены результаты собственных исследований. В разделе 3.1. представлена эпидемиологическая характеристика первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае на основании созданного регионального регистра. Автором проведен анализ медицинской документации 88 больных с врожденными иммунными нарушениями, находившихся под наблюдением в консультативной поликлинике краевой детской клинической больницы (ГБУЗ СК «КДКБ»), краевом клиническом консультативно-диагностическом центре (АНМО «СКККДЦ»), городской детской клинической больнице им. Г.К. Филиппского» (ГБУЗ СК «ГДКБ»). Изучены инцидентность, гендерно-возрастной состав, этническая принадлежность, структура нозологических форм, объем терапии, смертность. Установлена распространенность

первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае составившая 3,1:100 000 населения. Показано, что в регистре ПИД Ставропольского края преобладают лица мужского пола (2,03:1), а средний возраст больных достигает 10 лет. Выявлено, что наиболее распространенными являются дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%). В регистре представлено 27 уточненных нозологических форм ПИД, при этом молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных. Оказалось, что возраст появления симптомов варьирует от 0 до 25 лет. Преобладающими клиническими проявлениями являются инфекции (73,9%), реже в дебюте заболевания реализуются признаки иммунной дисрегуляции (18,1%) или рецидивирующие ангиоотеки (8%). Диагностическая задержка у пациентов с ПИД в Ставропольском крае достигает 2,9 года. Иммунореконструктивная терапия проведена у 11,4% пациентов. Заместительную терапию препаратами внутривенных иммуноглобулинов получают 21,5% человек, что составляет 69% от числа нуждающихся, непрерывную профилактическую противомикробную терапию – 17,7%, таргетную антицитокиновую терапию – 8,9%.

В разделе 3.2. выполнен ретроспективный анализ количества эксцизионных колец реаранжировки генов Т- (TREC) и В-клеточных (KREC) рецепторов у умерших детей с фатальными инфекциями. Выявлено, что у 60,5% умерших детей с тяжелыми инфекциями определяются сниженные показатели TREC и KREC. Не установлено взаимосвязи показателей TREC и KREC в неонатальном периоде и степени акцидентальной инволюции тимуса, развившейся при постнатальной инфекции. Выявлено снижение показателей TREC у всех пациентов с патоморфологическими признаками врожденных ИДС. Получены различия показателей TREC у доношенных и недоношенных новорожденных. Статистически значимое снижение уровней TREC установлено у глубоко недоношенных детей со сроком гестации менее

28 недель. Выявлено уменьшение показателей TREC у детей с пороками развития, в структуре которых определялись пороки сердца и магистральных сосудов, аномалии развития ЖКТ в виде атрезий пищевода и кишечника, почек и мочевыделительных путей, бронхолегочной системы (бронхогенные кисты, недоразвитие хрящей бронхов), ЦНС, болезнь Дауна.

В разделе 3.3. изучена эффективность определения TREC и KREC в рутинной практике врача иммунолога-аллерголога. Проведен анализ результатов TREC и KREC у 15 пациентов сстораживающими признаками врожденных ИДС. Семь детей были отобраны врачом-иммунологом среди больных, госпитализированных в ГБУЗ ДККБ г. Ставрополя, 8 детей – врачом-неонатологом на базе ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1». Диссертантом показано, что скрининговое определение TREC и KREC методом мультиплексного анализа у детей сстораживающими признаками первичных ИДС обладает достаточно высокой чувствительностью и может использоваться практикующим иммунологом на ранних этапах диагностического поиска.

Полученные автором выводы подчеркивают теоретическое и практическое значение исследования. Решение поставленных задач дает основание считать работу завершенной.

Таким образом, достаточное количество больных, современный уровень использованных диссертантом методов исследования, корректная статистическая обработка полученных данных обеспечили высокую достоверность полученных автором результатов. Результаты исследования формируют представление о распространенности, клинических проявлениях, уровне диагностики и лечения первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае и могут являться теоретической предпосылкой для формирования региональных программ, направленных на уменьшение времени задержки диагноза и улучшение маршрутизации пациентов в отделения иммунологического профиля федеральных учреждений.

Полнота опубликования результатов научных исследований

Основные положения диссертационной работы Хачировой Л.С. отражены в 12 работах, 5 из них опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации и индексирующихся в базе данных Scopus, в том числе 2, включившие данные диссертационного исследования в эпидемиологическую характеристику ПИД в Российской Федерации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных форумах.

Целесообразность развития научных исследований по теме диссертации в дальнейшем

Дальнейшие исследования и систематизация данных о пациентах с первичными иммунодефицитами являются необходимыми для формирования региональных и федеральных программ по внедрению скрининговой диагностики этих тяжелых заболеваний и их ранней терапии с целью увеличения выживаемости и улучшения качества жизни этих больных.

Принципиальных замечаний по материалам диссертации нет.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Почему в регионе Ставропольского края реже встречаются болезнь Брутона и синдром ДиДжорджи, распространенные в большинстве реестров мира и российском регистре, чаще – болезни иммунной дисрегуляции?

2. Может ли метод определения TREC и KREC давать ложноположительные результаты и какова его экономическая целесообразность в программах неонатального скрининга для нашей страны?

Заключение

Диссертационная работа Хачировой Людмилы Сергеевны «Эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений в Ставропольском крае», является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным лично автором, содержащим новое решение актуальной задачи – выявление эпидемиологических особенностей первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае, что имеет

существенное значение для педиатрии, внутренних болезней, клинической иммунологии-аллергологии и медицины в целом. По своей форме, научной цели, поставленным задачам, объему проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертация Хачировой Людмилы Сергеевны «Эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений в Ставропольском крае», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и отвечает 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

доктор медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, профессор Мешкова Раиса Яковлевна
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 214019, Смоленская область, город Смоленск, улица Крупской, 28, e-mail: adm@smolgm.ru

Дата « 20 » июля 2020 г Подпись _____

Подпись профессора Мешковой Раисы Яковлевны заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «СГМУ»МЗ РФ

к.м.н., доцент

«20» июля 2020

Петров Владимир Сергеевич

