

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

В течение последних 20 лет проводится большое количество иммуногенетических исследований, посвященных первичным иммунодефицитам (ПИД). Это научное направление стремительно развивается. В настоящее время определено и охарактеризовано более 400 заболеваний, ассоциированных с рецидивирующими или хроническими инфекциями, аутовоспалительными синдромами, аллергическими и онкологическими заболеваниями, которые возникают вследствие генетических мутаций, негативно влияющих на функционирование иммунной системы. По данным Комитета по первичным иммунодефицитам Международного союза иммунологических обществ (2017-2020г.г.) общая заболеваемость ПИД в мире составляет около 1:10000, а выявление большинства из них приходится на раннее детство. За последние десятилетия во всем мире значительно возросло понимание патологии заболеваний, ассоциированных с ПИД, а также значительно улучшилась клиническая компетентность и осведомленность врачей.

Стремительный рост количества выявляемых ПИД в XXI веке связан с расширением использования секвенирования. Показано, что в геноме человека имеется 20 000 кодирующих генов, при этом полученные данные свидетельствуют о том, что врожденные «ошибки иммунитета» связаны с мутациями в 1,7% этих генов. В настоящее время установлено существование 330 специфических нарушений, 320 моногенных дефектов, 312 различных генов (девять генов с дефицитом как LOF, так и GOF и C4, с дефектами, как в C4A, так и в C4B). В последней классификации врожденных нарушений в иммунной системе в соответствии с их наследственностью классифицировано 9 категорий нарушений: 1. Комбинированные иммунодефициты; 2. Комбинированные иммунодефициты с синдромными признаками; 3. Преимущественные дефициты антител; 4. Заболевания иммунной дисрегуляции; 5. Дефекты числа или функции фагоцитов; 6. Дефекты наследуемого и врожденного иммунитета; 7. Аутовоспалительные синдромы; 8. Дефициты комплемента; 9. Фенокопии врожденных нарушений иммунитета.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что фенотипическое разнообразие ПИД определяется многогранностью функциональных дефектов различных звеньев иммунной системы. Клинически ПИД реализуются серьезными инфекциями, а также неинфекционными процессами – аутоиммунными, лимфопролиферативными и аутоиммунными. Дети с ПИД обычно имеют плохое качество жизни, а многие из них умирают в младенчестве. Ранняя диагностика и своевременное лечение детей с ПИД в высокоспециализированных отделениях многопрофильных больниц существенно улучшают прогноз болезни. Единственным способом для накопления информации о ПИД является создание крупных регистров отдельных стран, объединяющих регистры отдельных регионов. Анализ данных регистров позволяет систематизировать опыт по диагностике и лечению ПИД, рациональной маршрутизации пациентов, их диспансерному наблюдению, что влияет на улучшение выживаемости больных и качество их жизни. В связи с этим необходимость проведения неонатального скрининга ПИД, с использованием определения эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов крайне необходима для ранней постановки диагноза и оказания своевременной помощи пациентам с ПИД.

Необходимо подчеркнуть, что в целом люди генетически гетерогенны, а экологические характеристики и их социальные привычки резко отличаются в различных географических регионах мира. Следовательно, распространенность и распределение девяти групп ПИД во всем мире, в том числе в России и в разных ее регионах, различны и клинический профиль каждой конкретной категории ПИД также может различаться.

В связи с изложенным, диссертационная работа Хачировой Л.С., посвященная исследованию эпидемиологических особенностей ПИД в одном из больших регионов России - Ставропольском крае, а также их скрининговой диагностике, является весьма актуальной и своевременной.

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 установленным диагнозом первичного иммунодефицита, 49 архивных тест-бланков сухих пятен крови

умерших от тяжелых инфекций детей, 15 пациентов с настораживающими признаками врожденных иммунодефицитов.

Результаты работы документированы грамотно выполненными таблицами и рисунками. Методы исследования, используемые в работе, современны и достаточно информативны.

В работе использован комплекс современных методов статистической обработки с использованием пакета прикладных программ «Attestat 10.5.1.», «Statistica SPSS», «Калькулятор для расчета статистики». Анализ данных включает достаточный арсенал методов описательной и аналитической статистики с использованием критериев однофакторного дисперсионного анализа, критериев 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 лечебными учреждениями здравоохранения. Представленные сведения убедительно показывают, что научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные диссертантом, в полной мере достоверны и обоснованы.

Научная новизна результатов исследования

Впервые проведено эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений в Ставропольском крае. Установлена распространенность первичных иммунодефицитов, составившая 3,1:100 000 населения с молекулярно-генетическим подтверждением диагноза у 38,6% больных. Впервые изучены возрастные и гендерные особенности в когорте живых пациентов, страдающих ПИД, выявлено преобладание детей (74,7%) и лиц мужского пола (1:2,03). Впервые изучена структура нозологических форм ПИД в регистре СК с верификацией 27 нозологий. 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%).

Автором впервые определены сроки задержки в постановке диагноза ПИД у пациентов, проживающих на территории Ставропольского края, достигающие 2,9 года. Впервые изучен характер ко-морбидной патологии у пациентов в регистре СК, выявлено преобладание инфекционного синдрома у 73,9% пациентов, при этом признаки иммунной дисрегуляции имели место в 18,1% случаев, рецидивирующие ангиоотеки – в 8%, онкологические заболевания в 4,5% случаев. Впервые дана оценка объема иммунореконструктивной, генноинженерной, заместительной и профилактической антимикробной терапии у пациентов, занесенных в регистр Ставропольского края, уточнена летальность пациентов с ПИД, которая встречалась в 6,8% случаев.

Определенной новизной обладает впервые проведенное ретроспективное определение количества эксцизионных колец реаранжировки генов T- и B-клеточных рецепторов в сухих пятнах крови в когорте умерших детей с тяжелыми инфекциями, проживавших в Ставропольском крае. Установлено значительное снижение TREC и/или KREC до недетектируемых значений у 11,6% умерших детей с предполагаемыми ИДС. Выявлено снижение уровня TREC 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

Результаты диссертационного исследования имеют значение для формирования представлений о распространенности врожденных иммунодефицитов в Ставропольском крае и их гиподиагностике, существенной диагностической задержке, что является необходимой теоретической базой для создания образовательных программ, способствующих улучшению диагностики и рациональной маршрутизации пациентов в отделения иммунологического профиля федеральных учреждений.

Представленные в работе данные свидетельствуют о недостаточном объеме заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у пациентов в регистре СК (69,6% от количества нуждающихся), что в дальнейшем должно и использоваться при планирования лечебных мероприятий Министерством здравоохранения СК в отношении этой категории больных.

Полученные в ходе настоящего исследования данные открывают дополнительные возможности для использования TREC и KREC в качестве диагностических маркеров неблагоприятного исхода у детей, страдающих тяжелыми инфекциями неонатального периода (неонатальный сепсис, менингит, пневмония). Кроме того, эти данные могут быть использованы, как диагностические критерии, указывающие на необходимость назначения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у недоношенных детей и пациентов с врожденными пороками развития.

Представленные в работе научные данные позволяют автору рекомендовать определение TREC и KREC с использованием метода мультиплексного анализа у детей, имеющихстораживающие клинические признаки ПИД, в качестве эффективного и недорогого диагностического скрининг-теста для выявления ПИД 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, об основных положениях, выносимых на защиту, практическом использовании 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 существующих регистрах ПИД в мире и в Российской Федерации, и их значении для улучшения диагностики и оказания помощи этим больным. Проанализированы данные, свидетельствующие о целесообразности использования мультиплексного анализа эксцизионных колец реаранжировки генов для неонатального скрининга, а также для ранней диагностики и мониторинга ПИД и других расстройств иммунной системы. Анализ приведенных автором литературных данных свидетельствует о хорошем владении материалом и о глубоком знании изучаемой проблемы.

Список использованной литературы включает 234 источников, в том числе 65 источников принадлежит отечественным авторам, 169 – иностранным.

В главе II «Материалы и методы» представлена характеристика клинического материала, иммунологические и иммуногенетические методы исследования. Объем клинического материала (88 больных в регистре ПИД Ставропольского края, 49 архивных тест-бланков сухих пятен крови, 15 пациентов с настораживающими клиническими признаками ПИД) достаточен для обеспечения объективной оценки результатов исследования. Методы исследования, применявшиеся в работе, являются адекватными и соответствуют поставленным цели и задачам. Для обработки результатов проведенного исследования использованы современные методы статистического анализа.

В главе III подробно и последовательно изложены результаты собственных исследований. В разделе 3.1. дана эпидемиологическая характеристика пациентов с ПИД, проживающих в Ставропольском крае. Так, получены данные о распространенности ПИД, гендерно-возрастных характеристиках, структуре нозологических форм, смертности, объеме получаемой терапии. Установлена минимальная распространенность первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае составившая

3,1:100 000 населения, показано преобладание дефектов гуморального звена (44,3%), комбинированных иммунных нарушений с синдромальными проявлениями (15,9%), дефектов фагоцитоза (10,2%). Выявлено, что инфекционные заболевания развиваются у 73,9% пациентов с ПИД, симптомы иммунной дисрегуляции – у 18,1%, рецидивирующие ангиоотеки – у 8%, онкологические заболевания – у 4,5%. Задержка в постановке диагноза ПИД составляет 2,9 года.

В разделе 3.2. показано, что ретроспективное определение TREC и KREC в сухих пятнах крови неонатального скрининга позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИД как причины ранней детской смертности. Доказано, что у 11,6% умерших детей с фатальными инфекциями при ретроспективном исследовании определяются молекулярно-генетические признаки ПИД, что подтверждается клиническими и патоморфологическими данными. Не установлено четкой взаимосвязи развития акцидентальной инволюции тимуса и показателей эксцизионных колец у новорожденных. Выявлено снижение уровня TREC 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, с болезнью Дауна.

В разделе 3.3. приведены собственные наблюдения, позволяющие рекомендовать количественное определение эксцизионных колец реаранжировки генов T- и B-клеточных рецепторов методом мультиплексного анализа у детей с настораживающими признаками ПИД в качестве высокоинформативного метода для выявления врожденных T- и B-клеточных дефектов на ранних этапах диагностического поиска.

Полученные автором выводы соответствуют поставленным цели и задачам исследования, что подчеркивают теоретическую и практическую значимость работы. Решение поставленных задач дает основание считать данную диссертационную работу завершенной.

Таким образом, достаточное количество больных, высокий уровень использовавшихся научных методов исследования, адекватная статистическая обработка полученных данных с использованием современных статистических методов, продемонстрировали высокую достоверность полученных автором результатов.

Результаты исследования формируют представление о распространенности ПИД на территории Ставропольского края, задержке в постановке диагноза, объеме терапии у этой категории больных.

Полнота опубликования результатов научных исследований

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, 5 из них опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены на: Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа» (Ставрополь, 2018), международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем» (Астрахань, 2018), межрегиональной научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских реаниматологов «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской реаниматологии» (Ставрополь, 2019), заседаниях кафедры иммунологии с курсом ДПО, кафедры детских инфекционных болезней, клинической фармакологии с курсом ДПО ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (2020 г.).

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 в Российской Федерации, что необходимо для более широкого внедрения скрининговой

диагностики для выявления этих тяжелых заболеваний и более своевременного использования различных методов лечения для увеличения выживаемости пациентов и улучшения качества жизни больных с ПИД.

Вопросы

1. Можно ли экстраполировать полученные Вами на территории Ставропольского края данные по распространенности, видам категорий, особенностям клинических проявлений и генетических нарушений у детей с ПИД на другие регионы нашей страны ?

2. Как вы полагаете, с чем связан факт выявления низких показателей эксцизионных колец генов реаранжировки T- и B-клеточных рецепторов у недоношенных детей и детей с врожденными пороками развития?

Замечания. Принципиальных замечаний по работе нет.

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 – эпидемиологическая характеристика первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае и их выявление на ранних этапах диагностического поиска, что имеет существенное значение для педиатрии, клинической иммунологии, аллергологии и медицины в целом.

По своей форме, научной цели, поставленным задачам, объему проведенных исследований 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 Хачирова Людмила Сергеевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры аллергологии и иммунологии

ФНМО Медицинского института Федерального государственного
Автономного образовательного учреждения высшего образования

«Российский университет дружбы народов» Министерства

образования и науки Российской Федерации,

доктор, медицинских наук, профессор

Нестерова И.В.

Специальность, по которой защищена докторская диссертация: 14.00.36 –
аллергология, иммунология (по действующей Номенклатуре 14.03.09 –
клиническая иммунология, аллергология)

«28» июня 2020 г.

Контактная информация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы
народов» Минобрнауки РФ, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

E-mail: <http://www.rudn.ru>. Рабочий телефон: 8(495)4345300.

Подпись д.м.н., профессора И.В. Нестеровой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГАОУ ВО РУДН,

профессор



В. М. Савчин