

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ростовский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., профессор Ильяс В.


«30» сентября 2020г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Хачировой Людмилы Сергеевны на тему: «Эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки.

Актуальность темы диссертационной работы

Первичные иммунодефициты (ПИД) – группа гетерогенных врожденных иммунных нарушений, большинство из которых проявляется в младенчестве и раннем детском возрасте и приводит к высокой заболеваемости и смертности. Ежегодно описывают десятки новых генов, приводящих к развитию врожденных иммунодефицитов, появляются новые терапевтические возможности для лечения пациентов с ПИД, совершенствуются технологии, позволяющие полностью излечить пациентов или существенно улучшить их качество жизни, такие как генная терапия или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее осведомленность об этих заболеваниях в медицинском сообществе остается

крайне низкой, что приводит к поздней диагностике, отсроченному началу лечения и существенно ухудшает прогноз.

Во многих странах мира ведется активный учет пациентов с ПИД с регистрацией симптомов заболевания, сроков диагностической задержки, спектра инфекционных и неинфекционных осложнений, ответа на терапию, причин летальности. Регистры ПИД открывают широкие возможности по изучению эпидемиологических закономерностей, клинических аспектов, а также эффективности и рациональности терапии этих пациентов. В случаях тяжелых первичных иммунодефицитов скрининг новорожденных или детей из групп риска на Т- и В-клеточную лимфопению методом мультиплексного анализа является идеальной стратегией для ранней диагностики ПИД. Однако определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для диагностики первичных иммунодефицитов практически не внедрено в регионах России. В связи с изложенным, актуальность исследования Хачировой Людмилы Сергеевны не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В представленной работе впервые представлены данные эпидемиологического исследования первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае, изучены возрастные и гендерные особенности когорты пациентов с ПИД. Впервые показана структура нозологических форм в регистре первичных ИДС в Ставропольском крае. Установлено, что в структуре первичных иммунодефицитов Ставропольского края верифицировано 27 нозологических форм ИДС, молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных.

Впервые определены сроки диагностической задержки у пациентов с первичными иммунодефицитами в Ставропольском крае, составившие 2,9 года. Впервые изучен характер коморбидной патологии у пациентов в

регистре СК, выявлено преобладание инфекций (73,9%). 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 выполнено ретроспективное определение количества эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов в сухих пятнах крови в когорте умерших детей с фатальными инфекциями в СК. Доказано, что у 11,6% умерших детей имеет место значительное снижение TREC и/или TRAC до недетектируемых значений, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС. Выявлено, что снижение уровня 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.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, степень опубликованности научных положений и выводов диссертационной работы

Диссертационное исследование Хачировой Л.С. выполнено на высоком методическом уровне. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом исследований, проведенных с использованием регламентированных клинических, инструментальных, лабораторных, иммунологических и молекулярно-генетических методов. Представленные в настоящей работе данные, получены при проспективном обследовании и диспансерном наблюдении 88 больных с установленным диагнозом врожденного иммунодефицита. Исследование эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов осуществлено в 49 архивных тест-бланках сухих пятен крови умерших детей с фатальными инфекциями и 15 пациентов с нарастающими признаками врожденных

иммунодефицитов. В работе использованы сертифицированные методы иммунологического обследования пациентов. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионных программ и современных методов статистики.

Научные положения, выводы и заключение, сформулированные в диссертации, обоснованы объемом проведенных исследований, методическими подходами, использованием современных методов исследования. Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Хачировой Л.С. изложена на 154 страницах, написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 234 источников, в том числе отечественных – 65, иностранных – 169. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 17 рисунками.

Введение содержит все необходимые разделы: «Актуальность темы и степень разработанности темы исследования», «Цель и задачи исследования», «Научная новизна исследования», «Теоретическая и практическая значимость исследования», «Методология и методы исследования», «Положения диссертации, выносимые на защиту», «Степень достоверности и апробация результатов исследования». Все разделы написаны корректно и соответствуют тому, что изложено в главах диссертации.

Глава «Обзор литературы» включает 3 раздела и посвящена проблемам выявления и регистрации пациентов с первичными иммунодефицитами в

Российской Федерации и в мире представлен опыт создания регистров пациентов с ПИД в России и в мире. Показано значение мультиплексного анализа эксцизионных колец реаранжировки генов T- и B-клеточного рецепторов для диагностики и мониторинга первичных иммунодефицитов и других расстройств иммунной системы. Приведенные сведения соответствуют основным задачам диссертационного исследования и включают публикации по проблеме последних лет. Следует отметить полноту обзора литературы и детальность описания существующих в мире регистре первичных иммунодефицитов, а также существующий опыт неонатального скрининга ПИД методом TREC и KREC. В целом, обзор литературы дает достаточно полное представление о проблеме и позволяет оценить новизну и практическую значимость полученных автором результатов.

В главе «Материал и методы исследования» приведены критерии установления диагноза ПИД, принятые в РФ и в мире и использованные в настоящем исследовании. Автором указано, что большая часть пациентов (65,9%), внесенных в регистр, прошли обследование на базе федеральных центров – «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» или РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и в 38,6% случаев подтверждены молекулярно-генетическими методами. Следует отметить, что экспериментальные методики определения эксцизионных колец генов реаранжировки TREC и KREC описаны детально и соответствуют принципам молекулярно-генетической диагностики, которые используются отечественными и зарубежными исследователями в данной области. Для обработки результатов исследования выбраны адекватные методы статистического анализа.

Глава «Результаты исследования» состоит из трех разделов. В первом разделе приведена характеристика регистра первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае. Показано, что минимальная распространенность

врожденных ИДС составляет 3,1:100 000 населения, в когорте живых пациентов преобладают дети (74,7%). Медиана возраста больных достигает 10 лет. У пациентов, включенных в регистр, верифицировано 27 нозологических форм ПИД. Наиболее распространенными являются дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%). Преобладающими клиническими проявлениями у пациентов с ПИД являются инфекции, реже встречаются признаки иммунной дисрегуляции, онкологические заболевания. У 8% диагностируется наследственный ангиоотек. Летальность в когорте больных ПИД в регистре Ставропольского края достигает 6,8%. Во втором разделе представлены результаты ретроспективного определения TREC и KREC в сухих пятнах крови неонатального скрининга у умерших детей с тяжелыми инфекциями. Выявлено, что определение эксцизионных колец реаранжировки генов T- и B-клеточных рецепторов позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИД как причины ранней детской смертности. У 11,6% умерших детей определяется значительное снижение TREC и/или KREC до недетектируемых значений, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС. Показано, что развитие акцидентальной инволюции тимуса не связано с показателями TREC и KREC у новорожденных. Снижение уровня 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.

В третьем разделе доказана практическая значимость определения TREC и KREC методом мультиплексного анализа у детей сстораживающими признаками. Выявлено, что определение эксцизионных колец реаранжировки генов T- и B-клеточныхрецепторов является

эффективным методом и рекомендуется для выявления первичных ИДС на ранних этапах диагностического поиска. Представлены данные о том, что показатели TREC и KREC могут учитываться в качестве дополнительных признаков неблагоприятного исхода у больных с тяжелыми инфекциями неонатального периода (неонатальный сепсис, менингит, пневмония).

В главе «Обсуждение результатов» объединены полученные автором результаты и приведена дискуссия, включившая сопоставление полученных результатов с данными отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме. Следует отметить определенные отличия регистра первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае по сравнению с региональными регистрами в России и в мире.

Ценными являются сведения, представленные автором, при описании отдельных нозологических форм ПИД и практическую ценность определения эксцизионных колец генов реаранжировки (TREC и KREC) в рутинной практике врача на начальном этапе диагностического поиска.

Выводы и практические рекомендации суммируют все полученные автором результаты, логичны, четко сформулированы и полностью обоснованы. Автореферат адекватно отражает основные результаты диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 12 работ, 5 из них – в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. В целом, диссертация написана логично, аккуратно оформлена, содержит необходимые рисунки и таблицы. Замечания к диссертационной работе незначительны и имеют технический характер.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Фундаментальная значимость результатов диссертационной работы определяется объемом новых данных о региональных особенностях первичных иммунодефицитов. В процессе выполнения диссертационного

исследования был создан регистр первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о гиподиагностике первичных ИДС и отсрочке в постановке диагноза, что ставит вопрос о создании образовательных программ с целью ранней диагностики ПИД и маршрутизации пациентов в отделения иммунологического профиля федеральных учреждений. Представленные в работе данные могут использоваться для планирования лечебных мероприятий Министерством здравоохранения СК в отношении этой категории больных. Выявленные в ходе исследования данные открывают дополнительные возможности для использования TREC и KREC в качестве дополнительных факторов неблагоприятного исхода у больных с тяжелыми инфекциями неонатального периода. Представленные в работе сведения позволяют рекомендовать определение TREC и KREC у детей с настораживающими признаками в качестве эффективного и недорогого метода для выявления первичных ИДС на ранних этапах диагностического поиска. Результаты работы могут представлять интерес как для сотрудников научно-исследовательских учреждений, занимающихся проблемой врожденных иммунных нарушений, так и для практикующих врачей – аллергологов-иммунологов, педиатров, терапевтов, врачей общей практики, врачей-лаборантов.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Полученные в диссертационном исследовании результаты могут быть использованы на ранних этапах диагностики врожденных ИДС. Показатели TREC и KREC могут учитываться в качестве дополнительных признаков неблагоприятного исхода у больных с тяжелыми инфекциями неонатального периода (неонатальный сепсис, менингит, пневмония). Определение TREC и KREC у глубоко недоношенных детей и пациентов с врожденными пороками развития может быть рекомендовано при определении тактики

заместительной и профилактической антимикробной терапии.

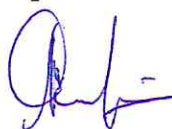
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хачировой Людмилы Сергеевны на тему: «Эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является завершенной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой с помощью современных клинических и молекулярно-генетических методов решена важная научно-практическая задача – показаны эпидемиологические особенности первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае и возможности их ранней диагностики, что имеет существенное значение для клинической аллергологии-иммунологии, педиатрии, общей медицинской практики и медицины в целом.

Актуальность поставленных и решенных в ходе диссертационной работы задач, достаточный объем и качество проведенных исследований, научная новизна и научно-практическая значимость полученных результатов, обоснованность сформулированных выводов позволяют заключить, что представленная диссертационная работа полностью соответствует 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 31.01.2020г. №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

Отзыв на диссертационную работу Хачировой Людмилы Сергеевны был рассмотрен и утвержден на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (протокол № 6 от 26.06.2020 г.)

Заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук (14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология), профессор



Сизякина Людмила Петровна
« 29 » июля 2020 г.

Подпись Сизякиной Л.П. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент



Сапронова Н. Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Российская Федерация, Ростовская область, город Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, тел.: 8(863) 201-43-86, e-mail: okt@rostgmu.ru