

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 сентября 2020 года № 6

О присуждении Хачировой Людмиле Сергеевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений в Ставропольском крае» в виде рукописи по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, принята к защите 25 июня 2020 г., протокол № 2 диссертационным советом ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0465 от 28.05.2020г.)

Хачирова Людмила Сергеевна 1988 года рождения, в 2012 году окончила ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «педиатрия».

С 2017 Хачирова Людмила Сергеевна работает ассистентом кафедры иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и врачом-аллергологом иммунологом, ГБУЗ Ставропольского края «Детская городская клиническая больница» им. Г.К.Филиппского по настоящее время.

Диссертация «Эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений в Ставропольском крае» по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология выполнена на кафедре иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедре клинической иммунологии и аллергологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, профессор Барычева Людмила Юрьевна, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра иммунологии с курсом ДПО, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

Нестерова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Медицинский институт, факультет непрерывного медицинского образования, кафедра иммунологии и аллергологии; профессор кафедры;

Мешкова Раиса Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Сизакиной Людмилой Петровной, заведующей кафедрой клинической иммунологии, аллергологии указала, что 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 молекулярногенетических 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.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, заведующего отделом аллергологии и клинической иммунологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт имени академика Ю.Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава

России, г. Москва - Пампура Александра Николаевича, доктора медицинских наук , профессора, заведующего кафедрой детских болезней, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кабардино - Балкарский государственный университет им.Х.М. Бербекова « Минздрава России, г. Нальчик– Жетишева Рашида Абдуловича; доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделений иммунопатологии и интенсивной терапии клиники ФГБУ «ГНЦ» «Институт иммунологии» ФМБА России, профессора кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимовам», Минздрава России, г. Москва – Латышевой Татьяны Васильевны; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО « Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень – Рычковой Ольги Александровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,25 печатных листа, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях; 6 работ в материалах конференций, 1 работа в научно-практическом журнале

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Диагностическая значимость эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для диагностики иммунных нарушений / Л.С. Хачирова, Л.Ю. Барычева, Л.Т. Кубанова [и др.] // **Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019, Т.14 – № 4. – С. 631-635.**
2. Регистр первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае / Л.Ю. Барычева, Л.С. Хачирова, Л.Т. Кубанова [и др.] // **Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019, Т.14 – № 4. – С. 693-694.**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по эпидемиологической характеристике первичных иммунодефицитов в регионе Ставропольского края, оценке их распространенности, возрастной и гендерной структуры, распределения нозологических форм, летальности, молекулярно-генетического профиля.

Доказано, что ретроспективное определение TREC и KREC в сухих пятнах неонатального скрининга позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИД как причины ранней детской смертности.

Предложено определение TREC и KREC в качестве факторов 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.

Доказана возможность определения эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов (TREC и KREC) у детей с

настораживающими признаками в качестве эффективного метода для верификации первичных ИДС на ранних этапах диагностического поиска.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Применительно к проблеме диссертации результативно использован комплекс современных инструментальных и лабораторных методов исследования врожденных иммунных нарушений, а также современные методы статистической обработки данных.

Доказано, что минимальная распространенность первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае составляет 3,1:100 000 населения, что в 49 раз меньше ожидаемого. Задержка в постановке диагноза ПИД достигает 2,9 года.

Установлено, что в регистре первичных иммунодефицитов Ставропольского края преобладают дефекты гуморального звена, второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями, третье – дефекты фагоцитоза. В когорте первичных иммунодефицитов Ставропольского края диагностировано 27 нозологических форм ПИД, молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных.

Выявлено, что в структуре коморбидной патологии у пациентов с первичными иммунодефицитами в регистре Ставропольского края преобладают инфекции (73,9%), у 18,1% отмечаются признаки иммунной дисрегуляции, у 8% с НАО – рецидивирующие «холодные» отеки, у 4,5% – онкологические заболевания.

Доказано, что у 12% умерших детей с фатальными инфекциями при ретроспективном исследовании определяются молекулярно-генетические признаки врожденных ИДС, что подтверждается клиническими и патоморфологическими данными.

Доказано, 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.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Результаты работы внедрены в практику лечебной работы отделений ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» (Ставрополь). Результаты диссертационного исследования включены в лекционный курс образовательной программы подготовки кадров циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальностям «Аллергология-иммунология» ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет». Результаты настоящего исследования используются в учебном процессе на кафедре иммунологии с курсом ДПО, в лекционных курсах и на практических занятиях со студентами педиатрического и лечебного факультетов.

На основании данных о гиподиагностике первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае и существенной отсрочке в постановке диагноза, предложено создание образовательных программ, способствующих ранней диагностике и своевременной маршрутизации пациентов с ПИД в отделения иммунологического профиля федеральных учреждений.

Предложено определение TREC и KREC в качестве дополнительных признаков неблагоприятного исхода у больных с тяжелыми инфекциями неонатального периода (неонатальный сепсис, менингит, пневмония) и при определении тактики заместительной и профилактической антимикробной терапии.

Рекомендовано определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов методом мультиплексного анализа у детей с настораживающими признаками первичных иммунодефицитов на ранних этапах диагностического поиска.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: достоверность результатов диссертационного исследования обоснована применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточным объемом и репрезентативностью выборки пациентов, использованием регламентированных клинических, лабораторных, молекулярно-генетических методов и адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Теория скрининговой диагностики первичных иммунодефицитов построена на основании анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблеме, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

Идея базируется на анализе и обобщении теоретических и практических данных зарубежных и отечественных исследований. В работе использованы современные методы сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и современной статистической обработкой данных. Объем исследования достаточен для формирования заключения. Проведено сравнение авторских и литературных (отечественных и иностранных) данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов, предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют. Выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, сформулированы корректно и логически вытекают из результатов диссертационного исследования.

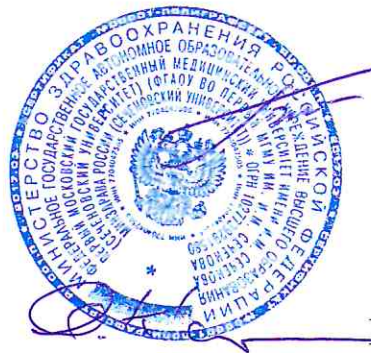
Личный вклад соискателя состоит в том, что им разработан дизайн настоящего исследования, определены основные методологические подходы, осуществлен научно-информационный поиск и обобщение сведений, представленных в отечественной и зарубежной литературе. Автор принимал участие в создании регистра первичных иммунодефицитов Ставропольского края, им осуществлен сбор информации о 88 пациентах с первичными иммунодефицитами в 35 административных округах Ставропольского края; выполнен отбор архивных тест бланков 49 умерших детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями для исследования TREC и KREC. Проанализированы региональные эпидемиологические особенности первичных ИДС, частота и спектр нозологических форм ПИД, структура осложнений, показатели летальности, объем заместительной и иммунореконструктивной терапии, освоены использованные в работе методы исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 28 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - 1, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 15 сентября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Хачировой Людмиле Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета



Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич

«17» сентября 2020 года