

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (специальность 14.03.09 - «Клиническая иммунология, аллергология»), профессора Латышевой Татьяны Васильевны 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

Актуальность работы не вызывает сомнений. В настоящее время отмечается рост частоты встречаемости первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) (Пушкова, 2014; Notarangelo, 2010) и сложностью их диагностики. Большинство новорождённых с серьёзными дефектами иммунной системы - тяжёлыми комбинированными иммунными недостаточностями (ТКИН) - кажутся здоровыми при рождении и остаются таковыми в течение первых месяцев жизни. Так продолжается до тех пор, пока врожденная неспособность вырабатывать Т- и В-лимфоциты компенсируется антитело-опосредованным иммунитетом кормящей матери. Без своевременно установленного диагноза дети с наиболее тяжелыми формами ПИДС погибают в течение первых лет жизни, так как успех их лечение зависит от своевременно и рано начатой как консервативной терапией, так и трансплантацией костного мозга.

Что касается менее тяжёлых форм ПИДС, их клинические проявления очень индивидуальны, и всегда неспецифичны, что, в свою очередь, приводит к сильной задержке в постановке диагноза и назначении правильного лечения. Существующие методы лабораторной диагностики иммунодефицитных состояний у детей являются сложными,



дорогостоящими, трудоемкими и требующими подготовленного персонала лабораторий. Выполняются иммунологические анализы, как правило, в единичных случаях или не выполняются вообще.

Первичные иммунодефицитные состояния могут быть обнаружены с помощью измерения уровней TREC и KREC в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) (Chan, 2005). Таким образом, не вызывает сомнений необходимость разработки тест-системы для количественного определения маркеров наивных Т- (TREC) и В- (KREC) лимфоцитов в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга и в цельной крови пациентов с подозрением на иммунодефицитные состояния. Её внедрение в систему неонатального скрининга и в клиническую практику врачей педиатров является актуальным и экономически выгодным для государства.

### **Научная новизна исследования**

Диссертантом с соавторами разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику лабораторная тест-система, позволяющая выявлять иммунодефицитные состояния у новорождённых и детей разного возраста до клинической манифестации заболевания.

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

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 Мария Александровна, Продеус Андрей Петрович, Филипенко Максим Леонидович, Корсунский Илья Анатольевич. Заявка №2015132823. Приоритет изобретения 06 августа 2015 года. Зарегистрировано в государственном реестре изобретений Российской Федерации 25 мая 2016 года.



Показана целесообразность внедрения разработанного анализа в систему неонатального скрининга и в клиническую практику врача-педиатра.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Количественное определение TREC и KREC является простым в интерпретации и быстрым тестом, который легко воспроизводится в любой клинико-диагностической лаборатории и может служить диагностическим фактором оценки клеточного иммунитета пациента.

Результаты исследования показали, что разработанный анализ даёт ценную диагностическую и прогностическую информацию в отношении широкого спектра заболеваний, связанных с нарушением Т- и/или В-клеточного звена иммунитета. Эта информация позволяет находить пациентов для углублённого иммунологического обследования.

Показано, что количество TREC и KREC является значимым прогностическим маркером развития первичных иммунодефицитных состояний у новорождённых.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 125 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 194 литературных источника, в том числе 4 отечественных и 190 иностранных. Работа иллюстрирована 44 таблицами и рисунками.

Введение в полной мере отражает актуальность работы и обоснование для проведения данного исследования. Цель и задачи исследования сформулированы чётко.

В обзоре литературы представлен анализ современного состояния проблемы, актуальные аспекты диагностики пациентов с первичными



иммунодефицитными состояниями, особенности их терапии. Подробно представлены ныне используемые подходы к выявлению этих пациентов, описаны все доступные возможности диагностики.

В главе «Материалы и методы» изложены применявшиеся в работе методы исследования, выбор которых является адекватным поставленным задачам. В работе использованы общеклинические и лабораторные методы исследования, направленные на комплексную оценку состояния пациентов с иммунодефицитными состояниями.

В главах собственных исследований представлен достаточный 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.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Степень достоверности результатов и их обоснованность подтверждены достаточным количеством обследованных пациентов (14 для валидации лабораторного анализа, 282 для определения референтных интервалов необходимых для научной работы показателей, 18481 для проспективного исследования), а также использованием современных и адекватных статистических методов обработки полученных данных.

Современный статистический анализ позволил соискателю провести корректную оценку эффективности разработанного анализа и определить оптимальный алгоритм раннего выявления пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями.

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



Материалы 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 диссертации**

Полученные результаты и сделанные выводы имеют бесспорное научно-практическое значение. Они могут быть рекомендованы для внедрения в роддома для раннего выявления иммунодефицитные состояния у новорождённых до клинической манифестации заболевания, в клиническую практику специализированных медицинских учреждений педиатрического и иммунологического профиля, в образовательный процесс подготовки студентов, ординаторов, аспирантов и слушателей послевузовского профессионального 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.

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. Зарегистрировано 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».

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

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по сути диссертационной работы нет. По тексту диссертации встречаются отдельные опечатки и неточности, не снижающие общего положительного впечатления от работы.

### **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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема: разработка и внедрение алгоритма раннего выявления пациентов с иммунодефицитными состояниями, что можно квалифицировать, как научно-практическое достижение, имеющие большое значение для педиатрии, клинической иммунологии - аллергологии и неонатологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842(в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 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,  
д.м.н. (14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология»)  
руководитель отделений иммунопатологии  
и интенсивной терапии ФГБУ «Государственный научный центр  
«Институт иммунологии»» ФМБА России

Профессор

Т. В. Латышева

115478, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

Адрес электронной почты: [info@nrcii.ru](mailto:info@nrcii.ru)

Телефон: 8(499) 311-6778

