ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Плехановой Марии Александровны на тему «Персонифицированная ранняя диагностика и стратификация рисков прогрессирования туберкулезной инфекции у детей», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия, 14.01.16 – фтизиатрия

Проблемы дифференциальной диагностики латентной и активной туберкулезной инфекции у детей для оптимизации ее профилактики чрезвычайно актуальна, поскольку заболеваемость туберкулезом в России остается значимой, а существующие в практике педиатрии и фтизиатрии методы выявления и диагностики туберкулезной инфекции малоинформативны. Диссертационная работа М.А. Плехановой посвящена совершенствованию ранней диагностики и прогнозированию течения туберкулезной инфекции у детей с учетом молекулярно-генетических маркеров, что отвечает современным требованиям к исследованиям в условиях перехода к персонифицированной медицине.

Данная работа содержит результаты комплексной и полной оценки клинико-анамнестических, иммунологических, современных молекулярно-генетических факторов и маркеров диагностики и прогрессирования туберкулезной инфекции у детей. Установлены, что основными предикторами для развития латентной туберкулезной инфекции являются медико-биологические факторы, а для ее прогрессирования – отягощенный социальный анамнез. Выявлено, что иммунологическими особенностями при развитии латентной туберкулезной инфекции явились активация клеточного ответа за счет повышения количества клеток с рецепторами CD3, CD4, CD8 и уровня спонтанного ИФН-γ (пг/мл), в то время как для туберкулеза были характерны недостаточная продукция ИФН-γ при сохраняющемся высоком уровне активированных Т-клеток, сниженная фагоцитарная активность клеток и количество NK-клеток, высокий уровень IgE. Впервые определено,

что маркером высокого риска развития как первичного, так и вторичного туберкулеза его неблагоприятного течения является гетерозиготный генотип полиморфизма Т-1488С гена *IFNG* с вероятным риском прогрессирования заболевания на уровне 74,07%. Впервые установлена связь полиморфизма гена *IFNG* (Т-1488С) с различной выраженностью иммунного ответа против отдельных микобактериальных-антигенов. Выявлено, что гетерозиготный генотип полиморфизма С-2508Т гена *MCP1* связан с прогрессированием заболевания с вероятным риском развития туберкулеза 76,54%. Впервые доказана значимость в качестве маркеров ранней стадии латентной туберкулезной инфекции специфических белков ESAT6, Rv2660c, 85a и CFP32B, тогда как гибридный белкок ESAT6-CFP10 определен как маркер активной туберкулезной инфекции, преимущественно на стадии развития заболевания или высокого риска ТБ. Впервые установлены значимые диагностические критери индуцированного ИФН-γ специфическими антигенами (ППД-Л, ESAT6-CFP10, ESAT6, Rv2660c, 85a и CFP32B) для поствакцинальной аллергии, для латентной и для активной туберкулезной инфекции.

Получен патент на изобретение «Способ оценки активности туберкулезной инфекции у детей и подростков». Автором разработаны две программы для ЭВМ - на основе проведенного всестороннего анализа полученных данных с применением новейших методов статистического анализа установлены статистически значимые различия, позволившие выделить ключевые признаки, бальная оценка которых по теореме Байеса помещена в основу прогнозирования, разработки компьютерных программ и создания алгоритма. Диагностическая эффективность разработанного «Алгоритма персонифицированной диагностики туберкулезной инфекции у детей» составила для педиатрического этапа 98%, для фтизиатрического – 95,1%, что отражает несомненное практическое значение проведенного М.А. Плехановой исследования.

Работа выполнена на достаточном по объему клиническом материале - 310 детей, с применением современных методов медицинской статистики. Все это позволило автору последовательно решить поставленные в исследовании задачи, получить обоснованные выводы и предложить практические рекомендации. Результаты исследования опубликованы в 16 рецензированных научных изданиях, рекомендованных ВАК и цитируемые в международной базе данных SCOPUS.

Таким образом, анализ автореферата диссертационной работы Плехановой М.А. на тему «Персонифицированная ранняя диагностика и стратификация рисков прогрессирования туберкулезной инфекции у детей», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия, 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой и отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Плеханова Мария Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия, 14.01.16 – фтизиатрия.

Доктор медицинских наук по специальности
14.01.08 – педиатрия, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России А.Д. Петрушина

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54
+7(3452)20-21-97
tgmu@tyumsmu.ru

Подпись профессора, д.м.н. Петрушиной А.Д. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России С.В. Платицына