

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу

Жаранковой Юлии Сергеевны на тему «Клинико-иммунологическая и морфологическая характеристика первичных иммунодефицитов, протекающих с хронической незлокачественной лимфопротиферацией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

На основании изучения диссертации, автореферата, печатных работ по теме исследования установлено, что работа Жаранковой Ю. С. на тему «Клинико-иммунологическая и морфологическая характеристика первичных иммунодефицитов, протекающих с хронической незлокачественной лимфопротиферацией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по своему содержанию, с учетом использованных клинических, лабораторных и инструментальных методов, которые позволили установить диагностическую значимость клинико-иммунологических, морфологических изменений, ассоциированных с первичными иммунодефицитами, у пациентов с хронической незлокачественной лимфопротиферацией, полностью соответствует отрасли – медицинские науки, специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, а именно п.14 «Иммунодефициты первичные и вторичные: распространенность, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика, реабилитация» утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 4 июля 2018 г. № 161) и профилю Совета по защите диссертаций Д 03.16.01 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Актуальность темы диссертации

Диссертация Жаранковой Юлии Сергеевны посвящена актуальной проблеме диагностики первичных иммунодефицитов у пациентов с хронической незлокачественной лимфопротиферацией.

Благодаря внедрению метода секвенирования нового поколения (NGS – next-generation sequencing) была идентифицирована основная масса генетических дефектов, лежащих в основе первичных иммунодефицитов. На сегодняшний день идентифицировано более 50 генетических дефектов, приводящих к иммунной дисрегуляции, одним из проявлений которой

является незлокачественная лимфопролиферация. Неспецифичность, гетерогенность и высокая вариабельность манифестации лимфопролиферативных осложнений у пациентов с ПИД приводят к ошибкам диагностики и отсроченному диагнозу. Дифференцировать лимфопролиферативные процессы в биоптатах тканей пациентов с ПИД от истинной злокачественной лимфомы может быть затруднительно, учитывая редкость отдельных заболеваний в клинической практике и недостаток литературных данных. Молекулярно-генетический анализ демонстрирует возможность наличия схожих клинических проявлений у пациентов с различными мутациями, и наоборот, отмечены различия в симптомах у пациентов в пределах одного нозологического варианта. Установление генетического диагноза на сегодняшний день становится необходимостью, так как обеспечивает генотип-специфическая курация пациента.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать актуальными диссертационное исследование Жаранковой Юлии Сергеевны «Клинико-иммунологическая и морфологическая характеристика первичных иммунодефицитов, протекающих с хронической незлокачественной лимфопролиферацией».

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Ю.С. Жаранковой, отличаются высокой степенью научной новизны. В работе представлены новые научно-обоснованные результаты, которые в совокупности способствуют решению научной задачи – диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами.

Соискателем получены новые интересные научные данные, характеризующие иммунологические фенотипы и их сочетание у пациентов с хронической незлокачественной лимфопролиферацией, ассоциированной с первичными иммунодефицитами: АЛПС-подобный, ОВИН-подобный, подобный дефектам Т-регуляторных лимфоцитов. Выявлены клинико-морфологические особенности у пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом.

Ю.С. Жаранковой изучены и установлены варианты клинической манифестации хронической незлокачественной лимфопролиферации у пациентов Республики Беларусь. Установлено, что хроническая незлокачественная лимфопролиферация является вариантом клинической манифестации в 100% случаев при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме с мутациями в гене FAS (TNFRSF6), при синдроме активированной фосфоинозитид-3-киназы δ с мутациями в гене PIK3CDGOF, дефектах Т-

регуляторных лимфоцитов с мутациями в генах STAT3GOF, LRBA, CTLA-4; X-сцепленном лимфопролиферативном синдроме I и II типов с мутациями в генах SH2D1A и XIAP соответственно, а также при общей варибельной иммунной недостаточности у 30,9% пациентов.

В тоже время автором диссертационного исследования разработан комплекс иммунологических тестов, используемых в многокомпонентном алгоритме диагностики первичных иммунодефицитов, протекающих с хронической незлокачественной лимфопролиферацией.

Наиболее значимое научно-практическое значение имеют доказанные диагностические модели с использованием наиболее информативных диагностических критериев из числа стандартных и минорных популяций лимфоцитов, дающие возможность классификации пациентов с хронической незлокачественной лимфопролиферацией.

Соискателем выявлены значимые диагностические критерии первичных иммунодефицитов, протекающих с хронической незлокачественной лимфопролиферацией, при это из числа стандартных и минорных популяций лимфоцитов являются повышение дважды-негативных Т-лимфоцитов $>6\%$ и $CD3+HLA-DR+ >15\%$, снижение Т-регуляторных лимфоцитов $<3,5\%$, снижение IgD-переключенных $<3\%$ и IgD-непереключенных В-клеток памяти $<3,6\%$.

Результаты представленного диссертационного исследования, научные положения, выносимые на защиту, отличаются высокой степенью новизны, расширяют знания о патогенезе первичных иммунодефицитов, возможностях использования иммунологических критериев для выявления фенотипов, способствующих улучшению подходов к диагностике и лечению пациентов с иммунодефицитами.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено соискателем Жаранковой Ю.С. на достаточном объеме клинического материала с учетом частоты встречаемости данной патологии, что позволяет считать полученные результаты высоко достоверными и обоснованными. В работе использован широкий спектр современных высокоинформативных иммунологических, морфологических, гистологических и молекулярно-генетических методов исследования, применяемых в международной клинической практике. Статистический многоплановый анализ полученных результатов осуществлен с применением современного программного обеспечения STATISTICA 8.0, IBM SPSS 25.0, которые широко применяется для решения научных задач, при наличии необходимости статистической обработки данных.

В ходе проведения работы проводился тщательный подбор пациентов для формирования контрольных и опытных групп как при изучении иммунного статуса пациентов с хронической незлокачественной лимфопротиферацией, так и при разработке алгоритма диагностики, что повысило достоверность результатов исследования и сделанных выводов.

Представленные в диссертации материалы и методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Набор клинических и лабораторных методов исследования достаточен, комплексный анализ, статистическая обработка полученных данных подтверждают достоверность выводов, положений, выносимых на защиту и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Совокупность представленного материала позволила успешно решить поставленную научную задачу по выявлению особенностей иммунного и морфологического статуса и разработке наиболее эффективных подходов к диагностике пациентов с первичными иммунодефицитами.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов и основных положений диссертации

Автор представил совокупность иммунологических особенностей иммунного ответа пациентов с хронической незлокачественной лимфопротиферацией, позволивших обозначить фенотипы заболевания, которые вносят значительный вклад в развитие фундаментальных представлений об патогенезе данной патологии, а также имеют существенное значение в клинической иммунологии.

Автор изучил фенотип основных и минорных популяций лейкоцитов, результаты гистологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследования пациентов с первичными иммунодефицитами. Ю.С. Жаранкова установила основные принципы диагностики первичных иммунодефицитов, протекающих с хронической незлокачественной лимфопротиферацией, на основе установления значимых клинико-иммунологических, морфологических изменений и молекулярно-генетических биомаркеров, что позволяет повысить эффективность диагностики данной патологии.

Ю.С. Жаранкова сформулировала критерии иммунологических фенотипов у пациентов с хронической незлокачественной лимфопротиферацией, ассоциированной с первичными иммунодефицитами.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что изучение патогенеза заболевания, фенотипа лейкоцитов, молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов исследования является основой для формирования принципов диагностики

первичных иммунодефицитов, которые позволяют своевременно выставить диагноз и проводить целенаправленное лечение.

Помимо того, получение Ю.С. Жаранковой новых результатов является основой разработанных иммунологических моделей, что расширяет диагностические возможности и сокращает время до начала патогенетической терапии.

Социальная и экономическая значимость диссертации. Внедрение разработанных подходов к диагностике первичных иммунодефицитов позволяет своевременно выявлять у пациентов с хронической незлокачественной лимфопролиферацией врожденных нарушений иммунного ответа.

В ходе проведения диссертационного исследования разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению, получено 5 актов о внедрении результатов исследований в практическое здравоохранение, как в стационаре, так и в амбулаторно-поликлиническом звене, а также 1 акт о внедрении в учебный процесс в медицинский вуз, что подтверждает научно-практическую значимость результатов и основных положений диссертационного исследования.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты, полученные автором в ходе выполнения исследования, опубликованы в 9 печатных работах в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Республики Беларусь и соответствующих пункту 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», из них 2 статьи в зарубежных журналах, 3 тезиса докладов опубликованы в сборниках конгрессов, съездов, конференций.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению. Признано рационализаторскими 2 предложения.

Утвержден клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.10.2022 г. № 102).

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям, представленным в «Инструкции по оформлению диссертаций и автореферата» ВАК Республики Беларусь. Работа состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, клинической характеристики пациентов, 3 глав собственных

исследований, заключения, рекомендаций по практическому использованию полученных результатов, библиографического списка и приложения.

Полный объем диссертации составляет 114 страниц, в том числе список использованных источников – 12 страниц, приложения – 9 страниц. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 38 рисунками. Библиографический список включает 128 литературных источников (2 русскоязычных, 126 иностранных) и 16 публикаций соискателя. В разделах «Введение», «Общая характеристика работы» автор полно раскрывает актуальность и новизну исследования, четко сформулирует цель и задачи работы.

Представленный обзор литературы говорит об умении автора анализировать и обобщать литературные данные. Описание используемых материалов и методов, а также клиническая характеристика пациентов, результаты собственных исследований соответствуют поставленным задачам, полностью отражают результаты проведенной автором работы. Главы завершают четкие и логичные выводы, опубликованные в рецензируемых изданиях.

В разделе «Заключение» автор подводит итог проделанной работе, освещает результаты своего исследования. Выводы диссертации и практические рекомендации сформулированы содержат важную информацию для практикующих врачей-аллергологов-иммунологов.

В автореферате представлены данные, полностью отражающие содержание диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе не имеется.

Тем не менее ряд моментов необходимо пояснить:

1. Как ВЭБ-инфекция подтверждалась у изучаемых групп?
2. У каких пациентов (каких вариантах мутаций) у пациентов с дефектами T-reg хроническая незлокачественная лимфопролиферация была ассоциирована с ВЭБ-инфекцией.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Рецензируемая диссертация Ю.С. Жаранковой представляет законченный квалификационный научный труд в области клинической иммунологии, аллергологии, который выполнен соискателем на высоком уровне. Уровень владения научной литературой, современными лабораторными и клиническими методами, умение анализировать и представлять результаты, научно-практическая значимость полученных

результатов свидетельствуют о высокой научной квалификации Жаранковой Ю.С., полностью соответствует искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение

Выполненная диссертационная работа Жаранковой Ю.С. «Клинико-иммунологическая и морфологическая характеристика первичных иммунодефицитов, протекающих с хронической незлокачественной лимфопротиферацией» полностью соответствует всем требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявленным к кандидатским диссертациям, а также соответствует требованиям пункта 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17 ноября 2004 г. № 560 в редакции от 02.06.2022 г. №190, так как представляет собой решение научной задачи иммунологии - диагностика первичных иммунодефицитов, а автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология за:

- установление особенностей клинической манифестации первичных иммунодефицитов у пациентов Республики Беларусь и определение клинических критериев оценки хронической незлокачественной пролиферации;

- определение морфологических изменений при ПИД-ассоциированной хронической незлокачественной лимфопротиферации у пациентов Республики Беларусь с врожденной иммунной дисрегуляцией, общей вариабельной иммунной недостаточностью, редкими формами аутовоспалительных синдромов;

- систематизацию спектра генетических нарушений и определение показаний к выполнению молекулярно-генетического исследования у пациентов с хронической незлокачественной лимфопротиферацией для диагностики первичного иммунодефицита;

- установление иммунологических фенотипов хронической незлокачественной пролиферации, выделение значимых диагностических критериев из спектра стандартных и минорных популяций лимфоцитов для диагностики первичного иммунодефицита у пациентов с хронической незлокачественной лимфопротиферацией.

Выражаю согласие на размещение отзыва официального оппонента на диссертацию Жаранковой Юлии Сергеевны «Клинико-иммунологическая и морфологическая характеристика первичных иммунодефицитов, протекающих с хронической незлокачественной лимфопротиферацией» на

сайте учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Официальный оппонент:

Заместитель директора (по медицинской части)

ГУ «РНПЦ радиационной медицины

и экологии человека»,

д.м.н., доцент



С.В. Зыблева

«25» сентября 2024 года

