

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Калининой Наталии Михайловны на диссертацию и автореферат диссертации Черемохина Д.А. на тему «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология.

### Актуальность темы диссертационной работы

Проблема раннего выявления первичных иммунодефицитов для клинической иммунологии крайне важна, поскольку они могут протекать под «масками» других заболеваний, и вследствие этого поздно диагностироваться. Первичные иммунодефициты, или как принято их называть сегодня – врожденные ошибки иммунитета, включают в себя большую группу нозологий с дефектами генов, отвечающих за правильное функционирование клеток иммунитета. Синдромальные первичные иммунодефициты, характеризующиеся проявлением множества различных врожденных дефектов занимают определенное место в группе ПИД и требуют настороженности со стороны врачей различных специальностей. Врожденные пороки сердца – одно из часто встречаемых проявлений первичных иммунодефицитов с синдромальными нарушениями. Как показывает практика, на первый план всегда выходят проблемы сердечно-сосудистой системы, а иммунозависимая патология проявляет себя отсроченно, часто в постоперационный период, когда спасти пациента от возникших генерализованных инфекций очень сложно.

Важно обладать методами ранней диагностики врожденных иммунодефицитов, особенно в тех случаях, когда сопутствующая патология маскирует проявления основного заболевания. Это позволит избежать неблагоприятных исходов, а также спланировать или скорректировать

терапевтическую тактику профилактики осложнений и поддерживающей иммуностропной терапии в постоперационном периоде.

В связи с этим, проблема врожденных пороков развития, в частности пороков сердца, при врожденных ошибках иммунитета является актуальным и перспективным направлением в клинической иммунологии, педиатрии, кардиологии, неонатологии и терапии.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна настоящего исследования состоит в том, что впервые были проанализированы и клинически охарактеризованы летальные случаи первичных иммунодефицитов с врожденными пороками сердца.

Впервые проведено ретроспективное определение количества эксцизионных рекомбинационных колец наивных Т- и В-лимфоцитов в сухих пятнах крови в группе детей с первичными иммунодефицитами, ассоциированными с врожденными пороками сердца, оценена информативность метода для группы сочетанной патологии.

Впервые описан спектр врожденных пороков сердца в структуре летальности детей с первичными иммунодефицитами в Свердловской области.

### **Значимость результатов диссертации для науки и практики**

В диссертационной работе подробно описаны клинические проявления и лабораторные иммунологические особенности летальных случаев первичных иммунодефицитов с врожденными пороками сердца, ведение которых позволило подойти к уточнению взаимоотношений этих патологий

Результаты и выводы работы послужили основой для разработки диагностического алгоритма ведения пациентов с врожденными пороками сердца. Также результаты диссертационного исследования подтвердили важность расширения молекулярно-генетического

арсенала лабораторных исследований для диагностики синдрома делеции 22 хромосомы.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, клинических случаев, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы и списка сокращений.

Уже при ознакомлении с заглавием диссертации становится понятной цель исследования, а четко сформулированные задачи и их решение позволяют достичь поставленной цели исследования. Во введении диссертационной работы обосновывается актуальность выбранного направления. Представлен анализ специальной литературы, который отражает последние представления о врожденных ошибках иммунитета, о взаимосвязи врожденных пороков сердца и первичных иммунодефицитов, а также возможности пре- и постнатальной диагностики сочетания этих заболеваний.

В главе «Материалы и методы» подробно охарактеризованы группы обследованных. В качестве объектов изучения была медицинская документация и архивные биологические образцы, взятые прижизненно у обследуемых пациентов. Методы исследования включали клиническую оценку, молекулярно-генетические исследования и математическую обработку полученных данных.

В главах, посвященных результатам собственного исследования, последовательно, соответственно поставленным задачам, представлены популяционные характеристики нозологических форм первичных иммунодефицитов в структуре летальности детского населения Свердловской области, определены референсные интервалы для молекул TREC и KREC, которые использовались для их же дальнейшей оценки

информативности при первичных иммунодефицитах с ВПС, а также отражены особенности фенотипических проявлений синдромов аномалий 22q11.2, включая делеции «нестандартных» размеров.

Выводы сформулированы четко и логично, в соответствии с полученными данными. Практические рекомендации основаны на полученных результатах, сформулированы последовательно выводам и позволяют использовать их в работе как специализированных центров по лечению детей с ПИД, так и центров кардиологического профиля.

Работа изложена на 149 страницах компьютерного текста. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 35 рисунками, а также содержит 6 клинических случаев. Библиография состоит из 218 источников, из них 25 отечественных и 193 – зарубежных.

Автореферат отражает основные положения диссертации. Результаты работы обсуждены на научных мероприятиях: конференциях, конгрессах и симпозиумах.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах работы – в анализе литературных данных, посвященных первичным иммунодефицитам, врожденным порокам сердца, их взаимосвязи и диагностики, в выборе направления исследования, постановки цели и определении задач, обработке материала, представлении результатов работы на конференциях и конгрессах. Автор лично проводил лабораторные исследования по определению молекул TREC и KREC в биологических образцах. На основании проведенного исследования совместно с научным руководителем разработан диагностический алгоритм диагностики пациентов с врожденной сердечно-сосудистой патологией и сформулированы практические рекомендации.

## **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Результаты диссертационной работы Черемохина Д.А. могут быть применены в практическом здравоохранении в стационарах и амбулаториях широкого профиля, включая поликлиническое звено здравоохранения и специализированные лечебные учреждения. Полученные данные могут способствовать повышению качества оказания медицинской помощи в виду ранней и своевременной диагностики иммунозависимой патологии. Предложенный алгоритм диагностики основных клинико-лабораторных проявлений ПИД найдет практическое применение в специализированных учреждениях по оказанию помощи детям хирургического и кардиологического профиля.

### **Печатные работы автора, в т.ч. в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 в отечественных журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации и 1 монография в качестве соавтора. Также имеются 2 публикации в сборниках тезисов международных конференций.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявленными к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Диссертационное исследование выполнено на хорошем научно-методическом уровне и представляет собой объемное, целостное и полезное с научной и практической точки зрения научное исследование. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных статистических методов. Выводы в целом отражают цель и задачи. Практические рекомендации построены четко и являются адресными. Недостатков в содержании и оформлении работы не выявлено.

Принципиальных замечаний по работе нет. Хотелось бы обсудить с соискателем ряд вопросов

1. Есть ли у Вас данные об отдаленной судьбе пациентов с врожденными пороками сердца и ПИД в случае своевременного оперативного лечения и адекватной терапии ПИД?
2. На сегодняшний день зарегистрировано более десятка синдромов ВПС+ПИД, однако не всегда ВПС являются частью симптомо-комплекса синдрома ПИД, не исключается возможность сочетанной патологии иммунной и сердечно-сосудистой системы. Возникает вопрос как дифференцировать эти состояния, будет ли различаться алгоритм постановки диагноза и терапии?.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Черемохина Дмитрия Андреевича на тему «Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-медицинской задачи по улучшению диагностики различных проявлений иммунной патологии у детей с врожденными пороками сердца. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ, от 28.08.2017 №1024), а ее автор, Черемохин Дмитрий

Андреевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор  
главный научный сотрудник  
отдела лабораторной диагностики  
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной  
и радиационной медицины им. А.М. Никифорова»  
МЧС России  
15.07.2022

*Н.М. Калинина*

Н.М. Калинина

Подпись д.м.н., профессора Н.М. Калининой заверяю:  
Начальник отдела кадров ФГБУ ВЦЭРМ  
им. А.М.Никифорова МЧС России  
Елена Николаевна Смирнова



*Смирнова*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России); 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 4/2; Тел: +7 (812) 541-85-65; E-mail: [medicine@nrcerm.ru](mailto:medicine@nrcerm.ru); Официальный сайт: <https://nrcerm.ru>

Отзыв официального оппонента поступил «04» 08 2022 г.  
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02

*И.А. Тузанкина*

И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлен «04» 08 2022 г.  
Соискатель

*Д.А. Черемохин*

Д.А. Черемохин