АНОТАЦІЯ

Бегларян С. А. Поетапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – педіатрія. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню прогнозування підозри на первинний імунодефіцит у дітей на підставі вивчення клінічних проявів, особливостей перебігу захворювання у різних вікових групах дітей та з використанням інформаційних систем.

Для вирішення поставлених у роботі завдань проводились проспективні та ретроспективні дослідження. Проаналізовані дані 163 дітей з діагнозом первинного імунодефіциту щодо 36 клінічних маркерів первинного імунодефіциту. Пацієнти були розподілені на дев'ять нозологічних підгруп: 90 пацієнтів – з дефіцитами антитілоутворення, 8 – з комбінованими імунодефіцитами, 4 – з хворобами імунної дисрегуляції, 48 – з дефектами фагоцитозу, 4 – з дефектами вродженого імунітету, 3 – з синдромом Віскотта-Олдрича, 2 – з синдромом гіперімуноглобулінемії Е, 1 – з синдромом Ді-Джорджі, 3 – з синдромом Ніймеген.

Порівняння нозологічних підгруп первинного імунодефіциту між собою проводилося з використанням моделі мультиномінальної логістичної регресії. При співставленні 1127 епізодів детального клінічного анамнезу пацієнтів з віком прояву клінічних маркерів вдалося вирахувати експоненційні ступені впливу клінічних маркерів на імовірність мати первинні імунодефіцити різних нозологій. Ми назвали цей ступінь впливу «коефіцієнтом ризику». Отже, коефіцієнт ризику – це числове значення, у скільки разів наявність клінічного маркера в анамнезі

пацієнта на певному віковому проміжку підвищує ризик потрапити в конкретну нозологічну підгрупу первинного імунодефіциту відносно інших підгруп імунодефіцитів.

Отримані дані дозволяють оцінити, на які клінічні ознаки або їх комбінації варто звертати увагу для кожної підгрупи вроджених імунодефіцитів. Результати характеризуються широкими діапазонами коефіцієнтів ризику: одні клінічні ознаки трапляються частіше лише при певних нозологіях, але більшість проявів фіксуються одразу у багатьох різних підгрупах первинних імунодефіцитів.

Хоча для деяких маркерів коефіцієнти приблизно стабільні, особливо відносно родинного анамнезу, який дійсно не змінюється з віком, однак при аналізі анамнезу в різному віці для більшості клінічних маркерів коефіцієнти ризику для тієї ж нозологічної підгрупи відрізняються. Наприклад, гнійні отити мають значний вплив на підозру щодо дефектів антитілоутворення до 2 років: у віці 6 місяців коефіцієнт ризику становить всього 3,211, у 9 місяців – 13,937, в 12 місяців – 41,167, в 18 місяців – 41,053, у 2 роки коефіцієнт знову зменшується – до 14,7, а в ранньому шкільному та підлітковому віці становить від 1,34 до 1,502.

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів імуноскомпрометованості на підозру щодо дефектів антитілоутворення. Серед них найбільші значення ризиків мають прояви гнійних отитів (максимальний коефіцієнт ризику 41,167), панариціїв (26,411), наявність такого захворювання у родинному анамнезі (135,312) та ранні смерті близьких родичів (10,885). Вік найчастіших проявів дефіцитів антитілоутворення – від 6 місяців до 2 років.

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо дефектів фагоцитозу. Ця група захворювань проявляється в усіх вікових межах, перші прояви зазвичай від 6 до 9 місяців, переважно більше їх стає до віку 3-4 років, характеризуються підвищеними ризиками наявності стану при розвитку нейтропенії (максимальний коефіцієнт ризику 33,165), лімфопенії (15,887),

затримці відпадіння пуповинного залишку (21,039), при інвазивному мікозі (48,697), спленомегалії (96,63), гнійних лімфаденітах (20,741), флегмоні (18,148), остеомієліті (16,698), гнійничкових захворюваннях шкіри (15,879) та ранніх смертях близьких родичів (11,491).

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо комбінованих імунодефіцитів. Випадки тяжкого перебігу починають проявлятися ще до віку 3-6 місяців. До 9-18 місяців діагнози інших варіантів перебігу також уже зазвичай встановлюються, що підтверджується даними дослідження. Високі ризики підозри на ці стани виявлені при розвитку в дитини хронічної неінфекційної діареї понад один місяць (максимальний коефіцієнт ризику 113961,5), менінгіту (113232,8), абсцесу внутрішніх органів (1828,7), сепсису (116,315), серйозних ускладнень після щеплення БЦЖ (85,9), спленомегалії (52,788), пневмонії (45,916), сепсису (116,315).

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо хвороб імунної дисрегуляції. Клінічні прояви цих станів наростають після 4-річного віку, а ризики запідозрити наявні при розвитку гнійних лімфаденітів (92,141), гнійних отитів (78,329), флегмони (21,048), хронічного бронхіту (14,048), наявності ранніх смертей у родичів (50,901).

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо дефектів вродженого імунітету. Ці захворювання різко погіршують стан пацієнтів після віку 6 років з кумулятивними ускладненнями до 18 років. Запідозрити дефект вродженого імунітету можна, якщо в анамнезі дитини наявні такі клінічні маркери, як інвазивний мікоз (72110,1), абсцес внутрішнього органу (56,064), парапроктит (150,159), пневмонія (10,545), затримка фізичного розвитку (16,138).

Щодо синдрому гіперімуноглобулінемії Е (гіпер-IgE-синдрому) визначено, що прояви імуноскомпрометованості найчастіше характеризується абсцесами

внутрішніх органів, спленомегалією, гнійничковими захворюваннями шкіри, оніхомікозами. Однак коефіцієнти ризику для гіпер-IgE-синдрому не настільки важливі, оскільки для різних варіантів цього захворювання уже існує бальна шкала, що також включає порушення розвитку скелета та зубів. Тому такий діагноз можна виявити з віку 6-12 місяців.

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо синдрому Віскотта-Олдрича. При цьому синдромі тромбоцитопенія поступово посилюється вже після народження, а клініка інфекційного синдрому в дослідженні проявлялася після 3 років з постійним наростанням важких проявів. Високі ризики запідозрити синдром Віскотта-Олдрича найбільш значно проявили такі маркери, як тромбоцитопенія ($3{,}94 * 10^7$), хронічної діарея (201,649), ускладення після щеплення БЦЖ (105,259), лімфопенія (80,235), ранні смерті близьких родичів (51,437), пневмонії (24,645), кандидози (13,284), спленомегалія (10,755) та виявлені бронхоектази (12,861).

Статистичний аналіз підтверджує клінічний перебіг синдрому Віскотта-Олдрича, при якому тромбоцитопенія є одним із найважливіших симптомів, на відміну від інших первинних імунодефіцитів.

Таким чином, коефіцієнти ризику показують не лише ступінь впливу на імовірність первинного імунодефіциту, але й дозволяють диференціювати різні нозології. Це має важливе практичне значення для раннього виявлення рідкісних захворювань, оскільки на наступному етапі допомагає звузити та пришвидшити діагностичний пошук під час клінічного ведення підозрілого випадку, швидше уточнити імунологічний діагноз.

Багато інших маркерів мали менш впливові (менше 10) числові значення коефіцієнтів ризику підозри на різні первинні імунодефіцити. А для ще двох нозологічних підгруп виявлені коефіцієнти ризику окремих клінічних маркерів настільки високі (аплазія тимуса з коефіцієнтом $6{,}45 * 10^{15}$ при синдромі Ді-

Джорджі та мікроцефалія з коефіцієнтом 5,62 * 10^{67} при синдромі Ніймеген), що їх можна майже патогномонічно вирізняти серед інших підгруп первинних імунодефіцитів.

Уперше розроблено імунологічний онлайн-тест – спеціальну інформаційну систему, якою можуть користуватися з будь-якого комп'ютера чи смартфона з виходом в інтернет як лікуючі лікарі, так і батьки пацієнтів (режим доступу: immunotest.pp.ua). Перша пробна версія імунологічного онлайн-тесту, що містила емпіричні коефіцієнти, надалі була удосконалена на основі розрахованих в дослідженні коефіцієнтів ризику та з використанням статистичного методу регресії Кокса. Він дозволяє провести первинний скринінг анамнезу на підозру вроджених імунодефіцитів за клінічними маркерами із врахуванням віку дитини. Отриманий результат включає числове значення ступеня ризику наявності імунологічного діагнозу (у скільки разів вищі шанси мати діагноз відносно середніх популяційних ризиків), а також включає ранжований список нозологічних підгруп первинних імунодефіцитів – від більш підозрілих захворювань до менш підозрілих. Після такого тестування за потреби надається рекомендація звернутися до регіонального дитячого лікаря-імунолога для подальших етапів діагностики вродженого імунної патології.

Ефективність імунологічного онлайн-тесту щодо підозри на первинні імунодефіцити склала 87,1%. Онлайн-тестування, проведене окермо для різного віку щодо одних і тих самих досліджуваних пацієнтів, змогло виявити більше пацієнтів, ніж були встановлені реальні діагнози в тому ж віці: виявлено у 5 разів більше випадків первинних імунодефіцитів до 6 місяців, у 2 рази більше – до одного року, у 1,7 разів більше – до двохрічного віку. У старшому віці імунологічний онлайн-тест також демонстрував у близько півтора рази частіше виявлення пацієнтів, ніж вік встановлення реальних діагнозів тим самим пацієнтам у тому ж віці. Однак при цьому імунологічний онлайн-тест не пропонується як альтернатива

професійним лікарським консультаціям, а як сучасне доповнення до них. При цьому результат імунологічного онлайн-тестування може якісно вплинути на вибір подальших методів обстеження пацієнта лікарем-спеціалістом.

Проведений нами аналіз клінічних маркерів первинних імунодефіцитів дозволив створити нові прогностичні моделі для раннього виявлення пацієнтів із підозрою на цю рідкісну педіатричну патологію, що, на наш погляд, буде сприяти підвищенню ефективності діагностики первинних імунодефіцитів. Саме рання діагностика цих захворювань має значний вплив на вчасний початок лікування та уникнення небажаних виходів хвороби. А це ще раз свідчить про необхідність розширення і доповнення стандартних методів скринінгу первинних імунодефіцитів з урахуванням сучасних можливостей.

Ключові слова: первинні імунодефіцити, клінічні маркери, підозрілий випадок, прогнозування, онлайн, тест, дитяча імунологія.

ABSTRACT

Beglaryan S. A. Staged Screening of Primary Immunodeficiencies in Children Using Information Systems – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the PhD degree in specialty 228 – Paediatrics. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis paper is devoted to improving the prediction of the suspicion of primary immunodeficiency in children based on the study of clinical manifestations, the characteristics of the course of the disease in different age groups of children using information systems.

Prospective and retrospective studies were conducted to solve the tasks set in the paper. Data of 163 children diagnosed with primary immunodeficiency were analyzed for 36 clinical markers of primary immunodeficiency. Patients were divided into nine nosological subgroups: 90 patients with antibody deficiency, 8 patients with combined immunodeficiency, 4 patients with diseases of immune dysregulation, 48 patients with defects in phagocytosis, 4 patients with congenital immune defects, 3 patients with Wiskott-Aldrich syndrome, 2 patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome, 1 patient with Di George's syndrome, 3 patients with Nijmegen breakage syndrome.

Comparison of nosological subgroups of primary immunodeficiency with each other was performed using a polynomial logistic regression model. When comparing 1.127 episodes of detailed clinical history of patients with the age of manifestation of clinical markers, it was possible to calculate the exponential degrees of influence of clinical markers on the probability of having primary immunodeficiencies of different nosologies. We called this degree of influence the “risk factor”. So, the risk factor is a numerical value of how many times the presence of a clinical marker in the patient history at a certain age interval increases the risk of getting into a specific nosological subgroup of primary immunodeficiency relative to other subgroups of immunodeficiencies.

The data obtained allows to evaluate what clinical signs or combinations one should pay attention to for each subgroup of congenital immunodeficiencies? The results are characterized by a wide range of risk factors: some clinical signs occur more often in certain nosologies only, but most manifestations are recorded in many different subgroups of primary immunodeficiencies at once.

Although the factors are roughly stable for some markers, especially for family history, which does not really change with age, the risk factors for the same nosological subgroup differ when analyzing the history at different ages for most clinical markers. For example, purulent otitis media has a significant impact on the suspicion of antibody formation defects up to 2 years: at the age of 6 months, the risk factor is 3.211 only, at 9 months it is 13.937, at 12 months it is 41.167, at 18 months it is 41.053, at 2 years the factor decreases again up to 14.7, and in early school age and adolescence it ranges from 1.34 to 1.502.

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers of immunodeficiencies on the suspicion of antibody formation defects has been determined. Among them, the manifestations of purulent otitis media (the maximum risk factor is 41.167), panaritia (26.411), the presence of such a disease in the family history (135.312) and early deaths of close relatives (10.885) have the greatest risk values. The age of the most common manifestations of antibody formation deficiency ranges from 6 months to 2 years.

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of phagocytosis defects has been determined. This group of diseases manifests itself in all age ranges, the first manifestations are usually from 6 to 9 months, they become predominantly more with the age of 3-4 years, characterized by increased risks of the condition with the development of neutropenia (with a maximum risk factor 33.165), lymphopenia (15.887), delayed falling off of the umbilical cord residue (21.039), with invasive mycosis (48.697), splenomegaly (96.63), purulent lymphadenitis (20.741),

phlegmon (18.148), osteomyelitis (16.698), pustular skin diseases (15.879) and early deaths of close relatives (11.491).

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of combined immunodeficiency has been determined. Cases of severe course begin to appear even before the age of 3-6 months. By 9-18 months, diagnoses of other variants of the course are also usually established, which is confirmed by the study data. High risks of suspicion of these conditions are found when a child develops chronic non-infectious diarrhoea for more than one month (maximum risk factor 113961.5), meningitis (113232.8), internal organ abscess (1828.7), sepsis (116.315), serious complications as a result of BCG vaccination (85.9), splenomegaly (52.788), pneumonia (45.916), sepsis (116.315).

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of immune dysregulation has been determined. Clinical manifestations of these conditions increase after 4 years of age, and the risks of suspicion are present with the development of purulent lymphadenitis (92.141), purulent otitis media (78.329), phlegmon (21.048), chronic bronchitis (14.048), the presence of early deaths in relatives (50.901).

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of congenital immune defects has been determined. These diseases dramatically worsen the condition of patients after the age of 6 years, with cumulative complications up to 18 years. A congenital immune defect can be suspected if the child has a history of such clinical markers as invasive mycosis (72110.1), internal organ abscess (56.064), paraproctitis (150.159), pneumonia (10.545) and delayed physical development (16.138).

As for the syndrome of hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE syndrome), it was determined that the manifestations of immune defects are most often characterized by abscesses of internal organs, splenomegaly, pustular skin diseases, onychomycosis. However, the risk factors for hyper-IgE syndrome are not so important, since there is

already a score scale for different variants of this disease, which also includes skeletal and dental disorders. Therefore, such a diagnosis can be detected from the age of 6-12 months.

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of Wiskott-Aldrich syndrome has been determined. In this syndrome, thrombocytopenia gradually increases after birth, and the clinic of infectious syndrome in the study manifested itself after 3 years with a steady increase in severe manifestations. Such markers as thrombocytopenia (3.94 * 107), chronic diarrhoea (201.649), complications after BCG vaccination (105,259), lymphopenia (80.235), early deaths of close relatives (51.437), pneumonia (24.645), candidiases (13.284), splenomegaly (10.755) and detected bronchiectases (12.861) showed high risks of suspecting Wiskott-Aldrich syndrome.

Statistical analysis confirms the clinical course of Wiskott-Aldrich syndrome, one of the relatively long-known primary immunodeficiency syndromes. Thrombocytopenias are practically not found among other nosological subgroups of congenital immune pathology, which is why the risk factor for thrombocytopenia in this syndrome is so high (3.94 * 107). In the presence of such a clinical sign, Wiskott-Aldrich syndrome in the patient should be suspected primarily in relation to other subgroups of congenital immunodeficiencies.

Thus, the risk factors show the degree of influence on the probability of primary immunodeficiency, as well as allow differentiating various nosologies. This is of great practical importance for the early detection of rare diseases, as it helps to narrow and speed up the diagnostic search during the clinical management of a suspicious case and clarify the immunological diagnosis faster.

Many other markers had less influential (less than 10) numerical values of the risk factors for the suspicion of various primary immunodeficiencies. And for two more nosological subgroups, the risk factors of individual clinical markers were found to be so high (thymus aplasia with a factor of 6.45 * 1015 in Di George's syndrome and

microcephaly with a factor of 5.62 * 1067 in Nijmegen breakage syndrome), that they can be almost pathognomonically distinguished from other subgroups of primary immunodeficiencies.

For the first time, an online immunological test has been developed – a special information system which can be used by both treating physicians and parents of patients from any computer or smartphone with internet access (access mode: immunotest.pp.ua). The first trial version of the online immunological test containing empirical coefficients, has been further improved based on the risk factors calculated in the study and using the statistical Cox regression method. It allows to conduct an initial screening of a patient history for suspected congenital immunodeficiency by clinical markers, taking into account the age of the child. The obtained result includes a numerical value of the degree of risk of having an immunological diagnosis (how many times the chances of having a diagnosis are higher relative to the average population risks), it also includes a ranked list of nosological subgroups of primary immunodeficiencies, from more suspicious diseases to less suspicious ones. After such testing, if necessary, a recommendation is given to contact a regional paediatric immunologist for further stages of diagnosis of congenital immune pathology.

The effectiveness of the online immunological test for the suspicion of primary immunodeficiencies was 87.1%. Additionally, online testing of all the studied patients, repeated for the history of different ages, turned out to be effective for early diagnosis: 2-5 times more patients were detected in different months of age up to one year, and up to 1.7 times more patient of up to two years of age. At an older age, the online immunological test also showed about one and a half times better detection of patients than at the age of making real diagnoses for the same patients. However, the online immunological test is not offered as an alternative, but as a modern addition to the consultation of patients suspected by their doctors. At the same time, the result of the online immunological testing

can qualitatively influence the choice of further patient examination methods by a specialist doctor.

The conducted analysis of clinical markers of primary immunodeficiencies allowed us to create new prognostic models for early detection of patients with suspected rare paediatric pathology, which, in our opinion, will contribute to improving the effectiveness of the diagnosis of primary immunodeficiencies. It is the early diagnosis of these diseases that has a significant impact on the timely start of treatment and the prevention of undesirable consequences of the disease. This once again indicates the need to expand and supplement standard methods for screening primary immunodeficiencies in light of current capabilities.

Keywords: primary immunodeficiencies, clinical markers, suspicious case, prognosis, online, test, paediatric immunology.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

- Бегларян СА., Чернишова ЛІ. Підходи до розробки клінічних критеріїв випадків, підозрілих щодо первинного імунодефіциту. Современная педиатрия. 2018:8(96);92-98.
    - DOI: 10.15574/SP.2018.96.92
- Бегларян СА., Чернишова ЛІ, Волоха АП, Бондаренко АВ, Степановський ЮС, Гільфанова АМ, Лапій ФІ, Кривець ЛІ. Створення онлайн-тесту для виявлення в дітей підозри на вроджені помилки імунітету. Современная педиатрия. 2020:8(112);12-17.
    - DOI: 10.15574/SP.2020.112.12
- Beglaryan S. Analysis of clinical manifestations of primary immunodeficiencies in children: prediction of suspected congenital immune pathology using an improved online test. Paediatrics Eastern Europe. 2021:2(9);233-243.
    - DOI: 10.34883/PI.2021.9.2.008
    - URL:https://www.SCOPUS.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85109196410&origin=resultslist&zone=contextBox