ВІДГУК

офіційного опонента, професора Акопян Гаяне Рубенівни, заступника директора ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», на дисертаційну роботу Бегларяна Степана Арутюновича «Поетапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем», подану в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.077 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – «Педіатрія»

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота С. А. Бегларяна присвячена важливій проблемі педіатрії та дитячої імунології – оптимізації діагностики первинних імунодефіцитів. Рішення цієї проблеми напряму пов'язане із запобіганням інвалідності та смертності пацієнтів дитячого віку, спрямоване на покращення якості їх життя та соціальної адаптації.

Первинні імунодефіцити – це гетерогенна група генетичних захворювань (більше 400 нозологічних одиниць), що проявляються порушеннями функціонування імунної системи. Результативні аномальні моделі імунного захисту демонструють суттєві порушення імунної відповіді під впливом інфекційних агентів, а притаманний для них хронічний рецидивуючий перебіг завдає непоправної шкоди для здоров'я дитини. Своєчасна, рання діагностика генетично зумовлених імунодефіцитів є єдиною виправданою стратегією на шляху їх ефективного лікування та запобігання розвитку незворотних ускладнень. Відповідно, розробка діагностичних програм ефективного скринінгу первинних імунодефіцитів, саме в ранньому дитячому віці, є пріоритетним завданням медичної науки. Це засвідчує актуальність тематики дисертаційної роботи С. А. Бегларяна, метою якої є вдосконалення алгоритму формування підозри у лікаря-педіатра щодо наявності первинного імунодефіциту у дитини, чому служать визначені клінічні ознаки, їх комбінації та вікові особливості маніфестації, що структуровані в вигляді чинників ризику з використанням сучасних інформаційних систем.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота С. А. Бегларяна виконана у Національному університеті охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика під науковим керівництвом професора Чернишової Л. І. як ініціативний науковий проект здобувача, виконаний незалежно від планових наукових досліджень кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології.

Новизна дослідження та отриманих результатів дисертаційного дослідження Бегларяна С. А. полягає в отриманні нових наукових даних щодо впливу окремих клінічних маркерів на ризик підозри первинного імунодефіциту в дітей на підставі визначення коефіцієнтів впливу, розроблених автором з використанням математичних моделей.

Доведено клінічні особливості проявів первинних імунодефіцитів залежно від віку дітей з окресленням вікових проміжків перших проявів та наступних рецидивів для різних нозологічних груп. Клінічні маркери проявили різні ступені ризику щодо підозри на певні нозологічні групи первинних імунодефіцитів в одному і тому ж віковому проміжку. Деякі клінічні маркери продемонстрували зміни ступенів ризику з віком при тих самих первинних імунодефіцитах, для інших ці показники виявились відносно стабільними.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Результати дослідження суттєво поглиблюють наші знання щодо вікової маніфестації клінічних маркерів генетично детермінованих первинних імунодефіцитів у дітей і збагачують методичний підхід у питанні розрахунку їх асоціації із певними нозологічними групами даної патології.

Практичне значення результатів дослідження полягає в тому, що отримані автором результати дозволили запропонувати алгоритм ефективного виявлення підозри на первинний імунодефіцит у дітей. Запропонований підхід сприяє своєчасному встановленню діагнозу та невідкладному початку лікуванню, що знижує ризик виникнення незворотних ускладнень, покращує прогноз та підвищення якості життя пацієнтів. Розроблені підходи до раннього

прогнозування ознак первинних імунодефіцитів мають важливе значення для практики дитячої імунології.

Для практичних лікарів-педіатрів запропоновано систему імунологічного онлайн-тестування у випадках підозри на первинний імунодефіцит у пацієнта, що оптимізує процес скерування до лікарів-імунологів і скорочує час встановлення діагнозу. Розроблена інформаційна система є доступною не лише для лікарів, але й для батьків пацієнтів.

Практичні рекомендації впроваджено в різних областях України у межах проекту РАПІД (Раннє виявлення первинних імунодефіцитів) за допомогою працівників кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика та дитячих лікарів-імунологів (на виїзних навчальних та консультативних заходах з активного виявлення дітей із вродженими імунодефіцитами).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини, актуальних та адекватних методів досліджень і репрезентативного обсягу експериментального матеріалу (163 пацієнта дитячого віку, 1127 епізодів хвороби та 36 маркерів, асоційованих 9-ма нозологічними групами первинних імунодефіцитів). При виконанні дисертації автор дотримувався протоколів обстеження і лікування хворих, затверджених МОЗ України, та прийнятих у світі діагностичних критеріїв. Дослідження виконано з дотриманням сучасних етичних норм і принципів щодо безпеки здоров’я і збереження прав дитини, що підтверджує позитивний висновок комітету з біоетики Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика.

Основні положення, висновки і рекомендації, сформульовані дисертантом, повністю обґрунтовані, оскільки викладені в дисертації на підставі глибокого аналізу репрезентативних результатів власних досліджень, отриманих з застосуванням сучасних, адекватних методів статистичного і

математичного аналізу (методи логістичної регресії на програмній платформі IBM SPSS Statistics 11) у співставленні з даними наукової медичної літератури.

Адекватний методологічний підхід, ретельно проведений аналіз отриманих результатів дослідження та сучасна статистична обробка отриманих даних дозволяють вважати отримані результати вірогідними, а висновки і практичні рекомендації цілком обґрунтованими.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація Бегларяна Степана Арутюновича викладена грамотною українською мовою на 154 сторінках комп'ютерного тексту. Робота побудована з дотриманням вимог щодо дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії і містить анотацію українською і англійською мовами, зміст, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури (111 найменувань, з них 5 кирилицею та 106 латиницею). Текст дисертації ілюстровано 3 таблицями та 18 рисунками. Всі розділи дисертації написані літературною українською мовою з дотриманням наукового стилю.

У вступі дисертації автором відображена актуальність досліджуваної проблематики, сформульовані мета і завдання дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення роботи, відображено структуру дисертації, а також ступінь її апробації у публікаціях та виступах на наукових форумах. Завдання дослідження цілком відповідають меті роботи.

Перший розділ дисертації містить огляд сучасних літературно-інформаційних джерел, в якому висвітлюються причини та наслідки порушень імунних механізмів при вроджених імунодефіцитах у дітей. Якісний рівень висвітлення дисертантом нозологій первинних імунодефіцитів, методик оцінки підозри щодо їх наявності, уточнюючої діагностики та тактики ведення хворих свідчить про загальну ерудицію дисертанта та глибокі теоретичні знання з тематики дослідження.

Наступні чотири розділи дисертації містять наукові результати проведених досліджень.

У другому розділі дисертації «Розробка клінічних критеріїв випадків, підозрілих на первинний імунодефіцит у дітей» охарактеризовано дизайн дослідження. Фактично в цьому розділі викладено інформацію про матеріали і методи досліджень. Зокрема, представлена клінічна характеристика досліджуваних хворих з ретроспективним аналізом даних, відомі способи оцінки клінічних проявів первинних імунодефіцитів, можливість їх використання для оцінки підозри первинних імунодефіцитів. Даний розділ також частково висвітлює результати розробки авторської методики математичного аналізу клінічних показників з застосуванням інформаційних систем, створення якої складає новизну і пріоритет даного дослідження.

У розділі 3 «Створення онлайн-тесту для виявлення у дітей підозри на вроджені помилки імунітету» охарактеризовано етапи розробки імунологічного онлайн-тесту з використанням сучасних інформаційних систем. Детально обговорюється розробка бета-версії імунологічного онлайн-тесту та особливості його технічної реалізації. Тест доступний для споживачів на сайті immunotest.pp.ua, що дозволило автору проаналізувати частоту проходження імунологічного онлайн-тестування та визначити певні характеристики користувачів.

У розділі 4 наведені результати аналізу 35 клінічних маркерів первинних імунодефіцитів у 9 досліджуваних нозологічних групах з розрахунком для кожного маркера у кожній групі ступеня ризику асоціації з первинним імунодефіцитом. Ефективно та інформативно проаналізувати такий великий обсяг інформації дозволило застосуванням різних регресійних моделей для якісних та кількісних маркерів первинних імунодефіцитів. Особливим здобутком цього розділу виявилось обґрунтування зв’язку клінічних проявів високого ступеня ризику із віком пацієнта), що стало елементом новизни і підставою для формулювання одного з висновків дисертаційної роботи.

У розділі 5 розглядалося питання удосконалення розробленого алгоритму ефективного поетапного виявлення первинних імунодефіцитів в ранньому віці. Удосконалену версію імунологічного онлайн-тесту відрізняє застосування регресійної моделі Кокса, що надало можливість розрахунків коефіцієнтів ризиків клінічних маркерів первинних імунодефіцитів у кожній нозологічній підгрупі відповідно до конкретного вікового проміжку. Новим елементом стало розміщення наприкінці імунологічного онлайн-тесту переліку нозологічних підгруп первинних імунодефіцитів відповідно до величини популяційного ризику для пацієнта. Чутливість запропонованої системи є дуже високою (наближається до 90%), особливо у менших вікових групах, що узгоджується зі стратегією ранньої діагностики первинних імунодефіцитів.

У підсумковому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» систематизовано отримані результати дисертаційної роботи та проведено їх обговорення та порівняльний аналіз.

Висновки, які наведені в дисертації, цілком обґрунтовані фактичним матеріалом дисертаційної роботи, відповідають завданням дослідження і свідчать про досягнення поставленої мети.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи представлені у 3-х наукових працях, з яких 2 опубліковані у фахових наукових виданнях, які рекомендовані МОН України, 1 моноосібна стаття – у науковому фаховому виданні, що індексується науково-метричною базою SCOPUS.

Основні положення дисертації добре апробовані і оприлюднені на фахових науково-практичних заходах: «First J Project Meeting in Armenia «Primary Immunodeficiency in Children» (Єреван, Вірменія, 2018 рік), «Питання імунології в педіатрії» (Київ, 2018 рік), «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» (Київ, 2019 рік), «Первинні імунодефіцити – шлях в доросле життя» в рамках J-Project (Тернопіль, 2019 рік).

Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, що виконане під фаховим керівництвом професора Чернишової Л. І. Дисертант самостійно спроектував дизайн досліджень, забезпечив виконання на рівні підбору наукової літератури, опрацюванню математичних моделей, аналізу клінічних випадків, створення комп'ютерної бази даних та їх інтерпретацію з впровадженням отриманих результатів в авторську систему онлайн тестування. Положення наукової новизни та практичної значимості дисертаційного дослідження обговорені і остаточно сформульовані спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Чернишовою Л. І.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Бегларяна Степана Арутюновича на тему: «Поетапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем» не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації, що підтверджують результати тестування за допомогою систем AntiPlagiarism, StrikePlagiarism. Відповідно, текст наданих матеріалів дисертації Бегларяна С. А. є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Пропонується використовувати у практиці охорони здоров'я запропонований автором імунологічний онлайн-тест лікарями різних спеціальностей перед направленням їх пацієнтів до дитячого імунолога. Імунологічний онлайн-тест є також доступний батькам дітей для самостійного планування консультації дитячого імунолога.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Бегларяна Степана Арутюновича на тему: «Поетапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем» відповідає профілю спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.077 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та спеціальності 228 – «Педіатрія».

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає, хоча певним відхиленням від вимог щодо оформлення тексту дисертації вважаю стиль нумерації таблиць і рисунків (брак прив'язки до розділу), потреба додаткових таблиць для структуризації чисельних коефіцієнтів ризику.

В якості дискусії пропонується надати відповіді на наступні запитання:

1. Чому для розрахунку підозри стосовно синдрому Ніймеген обрано лише одну клінічну ознаку (мікроцефалія) і який ступінь ризику підозри даного синдрому, за даними ваших розрахунків, виявила лімфопенія?
2. Чи можна вважати коректними отримані коефіцієнти ризику для синдрому Ді-Джорджі за результатами дослідження лише одного пацієнта?
3. Чим пояснюється брак порівняння з даними інших авторів у підсумковому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»?

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертація Бегларяна Степана Арутюновича на тему: «Поетапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія, присвячена актуальній проблемі сучасної педіатрії, є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – прогнозування підозри на первинний імунодефіцит у дітей. Завдяки адекватно обраному методичному підходу та правильно побудованому дизайну дослідження автору вдалося

досягти поставленої мети. Дані, отримані автором дисертації, мають важливе значення для сучасної педіатричної науки та практики.

Виходячи з актуальності, об'єму та рівня дослідження, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Бегларяна Степана Арутюновича на тему: «Поетапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем» повністю відповідає вимогам п.10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеню доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, та її автор Бегларян Степан Арутюнович повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 Педіатрія.

Офіційний опонент

д. мед. наук, професор,

заступник директора ДУ «Інститут

спадкової патології НАМН України» Гаяне АКОПЯН

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Особистий підпис Акопян ЗАСВІДЧУЮ

Начальник відділу кадрів

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ» м. ЛЬВІВ * КОД ЄДРПОУ 02012065 *