

ВІДГУК

офіційного опонента,

доктора медичних наук, професора кафедри клінічної імунології та алергології
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

КОСТЮЧЕНКО ЛАРИСИ ВАСИЛІВНИ

на дисертаційну роботу **Бегларяна Степана Арутюновича** на тему:

«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»

Науковий керівник: професор кафедри дитячих інфекційних хвороб
та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, Заслужений лікар України
Чернишова Людмила Іванівна.

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Бегларяна Степана Арутюновича присвячена серйозним
орфанным захворюванням у дітей – первинним імунодефіцитам (ПІД), які часто
призводять до важких інфекційних ускладнень, нерідко з фатальним наслідком.
Серед них у дитячому віці особливого значення набувають повторні пневмонії,
бактеріальні та грибкові запалення, менінгіти, сепсис та інші інфекції, а також
аутоімунні та аутозапальні процеси, малігнізація, що призводить до зниження якості
та тривалості життя, до порушення росту та розвитку пацієнтів, частих та тривалих
госпіталізацій впродовж усього життя.

Впровадження в лікування препаратів замісної терапії при імунодефіцитах із
порушенням антитілоутворення, використання трансплантації кісткового мозку при

деяких комбінованих імунодефіцитах дозволило таким пацієнтам мати шанси на значне покращення якості та тривалості життя, а інколи і повне одужання.

Служба дитячої імунології в Україні досягла значних успіхів у поширенні знань про численні нозології рідкісних імунних хвороб, у виявленні та верифікації діагнозів у пацієнтів з такими захворюваннями, наданні сучасного рівня медичної допомоги. Однак запідозрити ПІД та скерувати пацієнта до лікаря-імунолога повинен сімейний лікар чи лікар стаціонару, що першим надає допомогу такому пацієнту в лікуванні ускладнень імунодефіциту. Не тільки в Україні, а й практично в усіх країнах світу несвосчасна підозра на ПІД на рівні лікарів первого контакту веде до неповного виявлення та запізнілої діагностики ПІД і залишається наріжним каменем цієї проблеми.

Тому дослідження Бегларяна С. А., яке присвячено активному виявленню ПІД у дітей шляхом використання інформаційних технологій як засобу первинного скринінгу, призначеного для використання не тільки лікарями, а й пацієнтами, є актуальним та сучасним, здатним у випадку широкого впровадження покращити згадану вище проблему.

Таким чином, автором адекватно обрана мета роботи щодо удосконалення прогнозування підозри на первинний імунодефіцит у дітей на підставі вивчення клінічних проявів, особливостей перебігу захворювання у різних вікових групах дітей. Для її досягнення використано цілком новий технологічний підхід, а саме - розроблено, застосовано та в процесі виконання роботи вдосконалено он-лайн тест, (інформаційна система в мережі інтернет), результати якого оброблені за допомогою відповідних статистичних методів. Відповідно до поставленої мети сформульовані завдання дослідження, які були в повній мірі виконані в процесі виконання роботи.

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

Дисертаційна робота виконана дослідником окремо, не є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Актуальність проведеного дослідження зумовила і новизну отриманих результатів. Вперше представлені коефіцієнти ризику щодо наявності ПІД при окремих нозологічних групах для дітей різного віку, ґрунтуючись на даних анамнезу пацієнта. Показано важливе значення проведення ранньої оцінки ризику первинного імунодефіциту.

Автором самостійно розроблено та впроваджено у практику імунологічний онлайн-тест, який дозволяє оцінити анамнез пацієнта та вирахувати можливі шанси мати первинний імунодефіцит, а залежно від цього визначити терміновість звернення до дитячого імунолога. Вперше математично обґрунтовано і введено в практику поняття «коєфіцієнт ризику» – числове значення, що визначає у скільки разів наявність клінічного маркера в анамнезі пацієнта у певному віковому проміжку підвищує ризик мати ПІД. Ці коефіцієнти ризику були визначені окремо для різних класифікаційних груп ПІД та для деяких нозологічних форм і вказують не лише ступінь впливу на імовірність ПІД, але й дозволяють скринінгово диференціювати ряд нозологій чи груп імунодефіцитів. Це має важливе практичне значення для раннього виявлення цих рідкісних захворювань та на наступному етапі допомагає звузити та пришвидшити діагностичний пошук під час обстеження підозрілого випадку, швидше уточнити імунологічний діагноз при зверненні хворого до лікаря-спеціаліста.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження полягає у покращенні інформованості медиків та широго загалу про первинні імунодефіцити як про рідкісні, але дуже небезпечні стани, враховуючи значну зацікавленість імунологічним онлайн-тестом з боку користувачів інтернет-мережі. Цей тест є загальнодоступним в мережі (режим доступу: immunotest.pp.ua)

Онлайн-тестування показало високу ефективність (87,1%) щодо виявлення підозри на вроджену імунну патологію, доступне для користування як для лікуючих лікарів, так і для батьків маленьких пацієнтів з будь-якої точки світу.

Теоретичну та практичну та значущість роботи ілюструють впровадження результатів дослідження – проект “РАІПД” (Рання діагностика первинних імунодефіцитів), започатковане у 2017 році працівниками кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика спільно з іншими членами Всеукраїнської асоціації дитячої імунології, та проведення скринінгових навчань та консультативних виїздів у різних областях України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Представлена робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Дослідження проведено на достатній кількості клінічних спостережень – 163 дітей, хворих на різні форми ПД, проаналізовано 1127 епізодів їх хвороб з помісячною прив'язкою до віку. Групи пацієнтів сформовано відповідно до існуючої класифікації ПД, чітко зазначені критерії включення та виключення пацієнтів, наведений чіткий дизайн дослідження, статистична обробка матеріалу проведена на основі порівняння. Методики, які застосовані автором в даному дослідженні, представлені в повному обсязі і є актуальними. Описана кількість досліджень і клінічних спостережень достатня для статистичної обробки та дозволяє вважати отримані результати достовірними. Числовий матеріал ретельно оброблений статистично, сучасними методами з досягненням достатнього ступеня статистичної вірогідності.

Наведені в роботі графіки й таблиці переконливі. Висновки логічно випливають з отриманих результатів, сформульовані конкретно і повністю підтверджуються результатами дослідження. Таким чином, положення, висновки, рекомендації, що містяться в даній науковій роботі, достовірні та науково обґрунтовані.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення. Дисертаційна робота побудована за класичним принципом, характерним для сучасних дисертаційних робіт, включає анотацію, вступ, аналітичний огляд літератури, З розділи власних досліджень. Робота завершується аналізом та узагальненням результатів, висновками і практичними рекомендаціями,

етиєком використаної літератури, який включає 111 джерел, із них 5 вітчизняних, решта – зарубіжні. Дисертація викладена українською мовою на 154 сторінках комп'ютерного тексту. Ілюстрована 3 таблицями та 18 рисунками, супроводжується наведенням клінічних прикладів, що засвідчує професійну кваліфікацію Бегларяна С. А. І його особисту участь у клінічному веденні хворих.

В анотації етиєло наведено інформацію щодо теми і змісту дисертації, зазначені найважливіші результати дослідження, які в достатньому обсязі відтворюють матеріали і положення роботи.

У вступі відображені актуальність вибраного автором напрямку дослідження, поставлені мета та завдання, необхідні для їх досягнення, викладені наукова новизна, теоретична цінність проведених досліджень і отриманих результатів, їх практичне значення, а також впровадження результатів дослідження та особистий вклад здобувача.

Перший розділ – огляд літератури, викладено на 24 сторінках, написаний достатньо аналітично, розкриває проблематику обраної патології у дітей, виділяє комплекс невирішених і актуальніх питань, з яких нез'ясованими залишаються питання прогнозування ризику розвитку первинних імунодефіцитів з метою якомога ранішої їх діагностики. Проаналізовано сучасні джерела інформації, переважно закордонні, що засвідчує добру обізнаність автора з сучасними науковими публікаціями та нагальними проблемами за темою дисертації.

Другий розділ “Розробка клінічних критеріїв випадків, підозрілих на первинний імунодефіцит у дітей” містить інформацію щодо матеріалів і методів дослідження, а також обґрунтування вибору методу статистичного аналізу серед існуючих на сьогодні методів статистичного аналізу, викладений компактно, дає детальне уявлення про обсяг проведеної автором роботи, основні етапи і структуру роботи. Наведено достатню інформацію про використані в процесі виконання дослідження методи діагностики, що відповідають задачам роботи і проведені на високому рівні. Достатньо уваги приділено статистичним методам обробки даних. Загалом застосовані методи адекватні для вирішення мети і завдань дослідження.

Розділи власних досліджень (з третього по п'ятий) містять повну характеристику вивченого автором клінічного матеріалу, основу якого склали спостереження за хворими на різні форми ПД.

Третій розділ “Створення онлайн-тесту для виявлення у дітей підозри на вроджені помилки імунітету” має на меті роз’яснити, як саме та для чого створений імунологічний онлайн-тест, щоб тестування стало доступним не лише для лікарів усіх рівнів надання медичної допомоги (а особливо – лікарів першого контакту), але й для батьків дітей з підозрою на імунодефіцит. Наведено процес вдосконалення даного тесту на підставі розрахованих числових коефіцієнтів ризику з використанням статистичного методу регресії Кокса.

Четвертий розділ “Аналіз клінічних маркерів первинних імунодефіцитів у дітей різних вікових груп” є найбільшим розділом дисертації, в якому сконцентровано уся сутність роботи, оскільки містить оцінку діагностичної цінності розробленого імунологічного онлайн-тесту. Цінним у цьому розділі є критична оцінка результатів аналізу клінічних маркерів, що характеризує клінічний і науковий підхід здобувача до отриманих результатів дослідження.

П'ятий розділ “Поетапне виявлення первинних імунодефіцитів у ранньому віці з використанням удосконалених інформаційних систем” розкриває ефективність імунологічного онлайн-тесту, що склала загалом 87,1%, однак у ранньому віці є ще вищою. На основі вікових особливостей автор рекомендує виважений комплексний підхід до діагностичного шляху пацієнтів з підозрою на первинний імунодефіцит для подальшого уточнення імунологічного статусу.

Дисертаційна робота завершується аналізом та узагальненням результатів дослідження. У ньому автор підводить підсумок проведеної роботи, змістово і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, співставляє отримані дані з літературними, визначає перспективи їх використання. Отримані результати узгоджуються зі світовим баченням проблеми.

На основі ретельного аналізу результатів проведеного дослідження і даних літератури сформульовані висновки та практичні рекомендації, які мають безперечну наукову та практичну цінність. Висновки зроблені на підставі отриманих у досліденні результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають меті і завданням роботи і логічно випливають з результатів проведеної роботи.

Зауваження:

1. В дослідженні серед всіх пацієнтів з ПІД є тільки один пацієнт з синдромом Ді Джорджа, що видається досить дивним, оскільки це одна з найпоширеніших форм ПІД. Досліджувати клінічні маркери для цієї нозології на такій виборці не є коректним. Отриманий результат – найбільш вагомий клінічний маркер – гіпоплазія тимусу, не можна вважати надійним на етапі підозри на ПІД, оскільки він визначається інструментальними методами і не є доступним та очевидним як оцінки батьками дитини, так і лікарем першого контакту.
2. Схоже зауваження стосується синдрому Ніймегена (NBS), що є однією з найпоширеніших форм ПІД серед східних слов'ян, в т.ч. в Україні. Клінічна картина цього синдрому досить багаторганна і передбачає негативну вікову динаміку щодо проявів імунодефіциту, включно з вираженим інфекційним синдромом, онкопатологією та ін. Оскільки в роботі представлені дані лише про трьох хворих на NBS (мала вибірка), результати дослідження не відобразили відповідних клінічних маркерів у вигляді інфекцій чи онкохвороб та їх вікову дінаміку.
3. На мою думку, в роботі варто було подати повний перелік нозологічних одиниць ПІД, що ввійшли в підгрупи і кількість пацієнтів з кожною нозологічною формою, хоча б у вигляді додатку.

Надані зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи не впливають на загальне позитивне враження від роботи і не є принциповими щодо оцінки її результатів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи представлено у 3 наукових працях: Із них 2 статті у фахових наукових виданнях України, рекомендованих МОН України, одна стаття (в монавторстві) - у науковому фаховому виданні, що індексується базою SCOPUS.

Основні положення роботи оприлюднено на науково-практичних заходах з міжнародною участю: «First J Project Meeting in Armenia «Primary Immunodeficiency in Children» (Среван, Вірменія, 2018 рік), «Нагання імунології в педіатрії» (Київ, 2018 рік), «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» (Київ, 2019 рік), «J-Project: Нервині імунодефіцити – шлях в доросле життя» (Тернопіль, 2019 рік).

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертаційна робота Бегларяна С. А. є самостійним науковим дослідженням. Ідея проведення дослідження, дизайн мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником – д.мед.н., професором Л. І. Чернішовою. Дисерант самостійно провів аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, відбір тематичних хворих до груп спостереження, розробив індивідуальну картку дослідження, створив серверну базу даних, здійснив статистичне опрацювання отриманих даних, інтерпретацію результатів проведеної роботи з написанням усіх розділів дисертації. Автор безпосередньо приймав участь у клінічному веденні та отриманні клінічних даних пацієнтів.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросердності (академічного plagiatу, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертацій не було виявлено ознак академічного plagiatу, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеню доктора філософії Бегларяна

Степана Арутюновича “Постапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем”, встановлено, що при комп’ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму AntiPlagiarism та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Бегларяна Степана Арутюновича є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Проведені дослідження дозволили розробити та впровадити ефективний інструмент онлайн-тестування щодо первинних імунодефіцитів у дітей, що дозволяє покращити процес діагностичного пошуку, а зокрема – раннє виявлення імунної патології, що підвищує шанси пацієнтів отримати своєчасне лікування.

Також в подальшому імунологічний онлайн-тест може бути широко впровадженим в практику як додатковий сучасний засіб скринінгу при підозрі на вроджені імунодефіцити.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціалісти.

Дисертаційна робота Бегларяна Степана Арутюновича “Постапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем” відповідає спеціальності 228 «Педіатрія» та профілю вченої ради, оскільки скерована для практичного використання її результатів саме в педіатрії, сімейній медицині, а також лікарями педіатричних спеціальностей.

Дискусійно для уточнення окремих положень дисертаційної роботи пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Чи вважаєте Ви, що будуть інформативними результати тестування за допомогою імунологічного онлайн-тесту інших нозологій і класифікаційних груп ПІД (тих, що не були охоплені у Вашій роботі), наприклад, дефіцитів системи комплементу, автозапальних хвороб тощо?
2. Чим можна пояснити, що за результатами Вашого дослідження коефіцієнт ризику такого клінічного маркеру як лімфопенія виявився більшим при

дефектах фагоцитозу (в середньому 7,962), ніж при комбінованих імунодефіцитах (5,995)?

3. В процесі Вашої роботи імунологічний онлайн-тест зазнав деяких змін, вдосконалився. Чи бачите Ви подальші перспективи до покращення цього нововведення, які саме?
4. Як Ви плануєте просувати свою методику раннього виявлення ПД за допомогою інформаційних технологій?
5. В Україні на 2022 рік заплановано впровадження неонатального скринінгу на первинні імунодефіцити, що значно покращить виявлення ПД вже в перші місяці життя. Чи залишиться при цьому запропонований Вами метод раннього виявлення хворих на ПД актуальним?

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

Дисертаційна робота Бегларяна Степана Арутюновича “Поетапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем” подана 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», присвячена актуальній проблемі педіатрії, а саме дитячої імунології, і є закінченим науковим дослідженням, яке містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливe науково-практичне завдання – удосконалення 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.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, 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 “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 дисертаций, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, та її автор повністю заслуговує на присвоєння наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

професор кафедри клінічної імунології та алергології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук



Лариса КОСТЮЧЕНКО

