

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Боярчук Оксани Романівни, завідувача кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України на дисертацію Марунчин Тетяни Андріївни «Оптимізація тактики ведення дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями», поданої до спеціалізованої вченої ради ДФ Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, що утворена наказом МОН України від 15.11.2022 №4539 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорони здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

1. Актуальність теми дисертації

На сьогодні первинні імунodefіцити (ПД) чи вроджені помилки імунітету нараховують більше 450 захворювань і їх кількість зростає щороку. За реєстрами ESID та інших країн, найбільшу частку серед ПД складає група переважно дефіциту антитіл, до яких належить агаммаглобулінемії, загальний варіабельний імунodefіцит, імунodefіцит з підвищеним рівнем IgM, селективний дефіцит імуноглобуліну А, ізольований дефіцит субкласів IgG, дефіцит специфічних антитіл, транзиторна гіпогаммаглобулінемія тощо. Порушення антитілоутворення спостерігається і при ПД, які належать до інших груп, зокрема, при комбінованих імунodefіцитах, комбінованих імунodefіцитах з асоційованими чи синдромальними рисами. Пізня діагностика дефектів антитілоутворення, особливо агаммаглобулінемії призводить до тяжких ускладнень (формування бронхоектазів, інтерстиціальних захворювань легень) та може бути життєвоzagрозливою при відсутності адекватного лікування. Замісна терапія препаратами імуноглобулінів є основним методом лікування даної групи захворювань та визначальною стратегією для подовження тривалості життя хворих із первинними дефіцитами антитілоутворення і покращення її якості.

Питання оцінки ефективності і корекції існуючих схем лікування препаратами імуноглобулінів є надзвичайно важливим у пацієнтів з дефіцитами

антитілоутворення у попередженні інфекційної патології бронхолегеневої системи та її ускладнень.

Поряд з первинними дефіцитами антитілоутворення сьогодні набувають актуальності вторинні гіпогаммаглобулінемії, які виникають як внаслідок порушення продукції антитіл (онкогематологічна патологія, посттрансплантаційний період після пересадки кісткового мозку, імунотерапія моноклональними антитілами до В-лімфоцитів), так і втрати антитіл (нефротичний синдром, ексудативна ентеропатія). Замісна терапія препаратами імуноглобулінів є важливими складовими у профілактиці тяжких форм інфекції та їх ускладнень у пацієнтів з вторинними дефіцитами антитіл. Дана терапія почала недавно використовуватись у даної групи пацієнтів і хоча розроблені певні рекомендації щодо проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, залишаються відкритими питання визначення показань до її призначення та тривалості у дітей з різними захворюваннями, які можуть призводити до вторинного дефіциту антитіл, а також частоти виникнення інфекційних захворювань. Враховуючи відсутність чітких схем замісної терапії препаратами імуноглобулінів у таких пацієнтів, критеріїв ефективності лікування, дане питання потребує подальшого дослідження для покращення якості та тривалості життя пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

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

Дисертаційне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика №0118U001137 «Удосконалення підходів до імунопрофілактики інфекційних хвороб у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами».

3. Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Дисертанткою вперше проведено аналіз клініко-імунологічних показників дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, визначено їх основні зміни,

удосконалено тактику динамічного спостереження пацієнтів з цією патологією, обґрунтовано необхідність своєчасної корекції дефіциту антитіл, доцільності проведення замісної терапії внутрішньовенного імуноглобуліну та її результативність.

Набуло подальшого розвитку визначення тактики ведення дітей з дефектами антитілоутворення залежно від ступеня тяжкості дефіциту антитіл.

Вперше проведено порівняльну характеристику клінічних проявів гіпогаммаглобулінемій залежно від ступеня тяжкості дефіциту антитіл у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Дисертанткою визначені особливості специфічного імунітету у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Дисертанткою науково обґрунтовано доцільність проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, обґрунтовані оптимальні дози внутрішньовенних імуноглобулінів у пацієнтів з ПД.

5. Практичне значення одержаних результатів

Для своєчасної корекції гіпогаммаглобулінемії та попередження розвитку інфекційного синдрому, пов'язаного з дефектом антитіл у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, спричиненими гострими лейкеміями, дисертанткою запропоновано визначати рівень сироваткового IgG до початку хіміотерапії, під час її проведення (з інтервалом 4 тижні), а також впродовж 6 – 12 місяців після її завершення 1 раз на місяць або 1 раз у 3 місяці залежно від тяжкості перебігу гіпогаммаглобулінемії. У дітей з вторинною гіпогаммаглобулінемією на фоні нефротичного синдрому рекомендовано визначати рівень сироваткового IgG раз на 4 тижні, у разі отримання пацієнтом імуносупресивної терапії - перед початком імуносупресивної терапії, на фоні її проведення (з інтервалом 4 тижні), а також впродовж 6 – 12 місяців після її

завершення 1 раз на місяць або 1 раз у 3 місяці залежно від тяжкості перебігу гіпогаммаглобулінемії).

.....Визначено, що показами для проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями є зниженні рівня сироваткового IgG до 7 г/л (або нижче 2 стандартних відхилень від вікової норми) у дітей з гострими лейкеміями та при зниженні рівня сироваткового IgG < 4 г/л (або нижче 2 стандартних відхилень від вікової норми) у дітей з нефротичним синдромом.

Надані рекомендації щодо доз замісної терапії препаратами імуноглобулінів з урахуванням ступеня тяжкості дефіциту антитіл.

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

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Усі етапи дослідження виконані з дотриманням біоетичних норм та вимог, що засвідчено висновком комісії з питань етики НУОЗ України імені П. Л.Шупика (протокол засідання №5 від 12.09.2022). В дослідженні взяли участь 105 пацієнтів з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Кількість пацієнтів достатня для статистичної обробки, що дозволяє вважати отримані результати вірогідними. Автором використані сучасні методики дослідження. Методи статистичного аналізу, які було використано в роботі адекватні. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в обох групах дітей обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних. Висновки відповідають меті, науково обґрунтовані, вірогідні, логічно витікають із результатів досліджень. Отримані результати мають теоретичне і практичне значення.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт. 3 статті в науково-практичних журналах, які включені до міжнародної науково-метричної бази SCOPUS, 2 – в тезах та збірниках наукових конференцій.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація викладена українською мовою на 204 сторінках машинописного тексту і складається з анотації (українською та англійською мовами), списку публікацій дисертанта за темою роботи, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, 3-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку цитованої літератури, додатків. Рукопис за об'ємом, структурою відповідає встановленим вимогам. Робота ілюстрована 37 таблицями і 4 рисунками. Список літератури включає 132 найменувань.

Вступ складає 2,5 сторінки, в якому вказується на актуальність теми і невирішені питання проблеми. За ним слідує «Критичний аналіз за питанням (огляд літератури), що складається із семи підрозділів, в яких висвітлені питання клініко-імунологічної характеристики дітей з первинними і вторинними гіпогаммаглобулінеміями, особливості специфічного імунітету у вказаних групах, їх менеджмент. Далі дисертантка визначає мету і завдання дослідження, наукову новизну, практичну значимість, апробацію результатів дослідження. Логічніше було б до вступної частини додати вказані підрозділи, а після того давати огляд літератури.

Розділ 1. «Матеріали і методи дослідження» складається з 3-х підрозділів. В даному розділі автор характеризує групи пацієнтів (53 дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями і 52 дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями), методи дослідження гуморального та клітинного імунітету, визначення специфічних антитіл, які використовувались у дисертаційній роботі, визначає статистичні методи дослідження.

У розділі 2 «Клініко-імунологічна характеристика дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями» автор проводить детальну характеристику клінічних проявів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, визначає найбільш поширену інфекційну патологію, алергічні та аутоімунні прояви;

дає імунологічну характеристику даної групи пацієнтів та захворюваність дітей залежно від ступеня тяжкості гіпогаммаглобулінемії.

У розділі 3 «Клініко-імунологічна характеристика дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями» аналогічно проводиться характеристика клінічних проявів, рівня нейтрофілів та лімфоцитів, імунологічних показників у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

В розділі 4 «Особливості специфічного імунітету у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями» автор наводить дані щодо дослідження специфічних антитіл у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Доцільніше було б подати даний матеріал у відсотках (яка кількість дітей мала захисний рівень і з якою патологією), а не в середніх показниках.

В розділі 5 проведено оцінку ефективності терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Автор визначала рівень імуноглобулінів до початку лікування, через 3,6 та 12 місяців, а також кількість випадків інфекційних захворювань до початку терапії та через 12 місяців після початку терапії з використанням різних доз замісної терапії імуноглобулінами. Ефективність замісної терапії препаратами імуноглобулінів вивчалась окремо у пацієнтів з гострою лейкемією та нефротичним синдромом.

В розділі 6 автор аналізує та узагальнює отримані результати, проте нема порівняння власних результатів з результатами інших науковців, центрів в Україні та світі, що також було б цікаво.

Висновки ґрунтуються на результатах дослідження, мають теоретичне та практичне значення.

9. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

1. В розділах 2-5 в тексті повторюються дані, які відображені в таблицях.
2. Доцільно було б використати більший шрифт для таблиць 2.5, 2.6 і розмістити їх в альбомній версії, таблиця 3.5 – пропущений підпис.

3. В розділі «Аналіз та узагальнення результатів» проведено аналіз власних результатів та їх узагальнення, без порівняння з результатами інших науковців.

4. Висновок 1 потребує більшої деталізації.

Наведені зауваження носять рекомендаційний характер і не зменшують наукової новизни, теоретичного і практичного значення отриманих автором результатів.

У ході рецензування дисертаційної роботи виникли запитання для дискусії:

1. У скількох дітей з первинними імунodefіцитами діагноз був підтверджений генетично?
2. На основі яких критеріїв проводили діагностику ізольованого дефіциту субкласів IgG? Де проводили визначення субкласів IgG? Дефіцит яких субкласів IgG мав місце в дітей, які увійшли в дослідження?
3. Чи спостерігалася кореляція між рівнем сироваткового IgG і частотою інфекцій при вторинних імунodefіцитах? Якщо не спостерігалась, то які можуть бути причини цього?
4. Чи спостерігалась онкопатологія у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями?

10. Практичне втілення результатів дисертації.

Відповідно до результатів отриманих у ході дослідження підтверджено ефективність різних доз внутрішньовенного імуноглобуліну у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями на основі вивчення клініко-імунологічних показників.

Таким чином, результати відповідної наукової роботи доводять доцільність інтеграції моніторингу імунного статусу та запропонованих схем проведення замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями у клінічну практику шляхом подальшої співпраці з дитячими гематологами та дитячими нефрологами.

11. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація аспіранта Марунчин Тетяни Андріївни на тему: «Оптимізація тактики ведення дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями» оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40.

За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень дисертація відповідає вимогам, передбаченим пунктами 6-9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року № 44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор, Марунчин Тетяна Андріївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» у галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент

завідувач кафедри дитячих хвороб
з дитячою хірургією Тернопільського
національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор.мед.наук, професор



О. Боярчук

«5» червня 2023 року



завіряю
ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

