

Відгук**офіційного опонента 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**

Найбільш поширеними первинними імунодефіцитами (ПІД) є первинні (вроджені) гіпогаммаглобулінемії, які нараховують понад 50% вродженої патології імунної системи. До них належить гетерогенна група дефектів імунної системи, які характеризуються недостатнім виробленням антитіл у відповідь на антигени. Серед них: агаммаглобулінемія з відсутніми В-лімфоцитами (частота 1 – 1:100 000 населення), загальний варіабельний імунодефіцит (частота від 1:25 000 у популяції), імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM, дефіцит IgA (частота 1:500 у популяції), селективний дефіцит субкласів IgG, дефіцит специфічних антитіл, транзиторна гіпогаммаглобулінемія. Рання діагностика і своєчасно проведене лікування (замісна терапія препаратами імуноглобулінів, антибактеріальна терапія та профілактика інфекцій) є ключовими моментами продовження тривалості життя хворих із первинними дефіцитами антитілоутворення і покращання її якості. За даними досліджень Мережі центрів Jeffrey Modell (налічує 556 експертних лікарів у 78 країнах), на 2013 рік 17225 пацієнтів з первинними імунодефіцитами отримують замісну терапію препаратами імуноглобулінів, і

їх число щороку зростає (V. Modell, L. Notarangelo, 2014), а у 2015 році (605 експертних лікарів у 84 країнах) поширеність пацієнтів із діагнозом первинні гіпогаммаглобулінемії склала 63,4% у США (19437 випадків), 47,7% міжнародні дані (28111) і 53% по всьому світу (47548). Визначені (чітко окреслені) синдроми з імунодефіцитами склали 16,3% (4999) у США, 11,2% (6598) міжнародні дані і 12,9% (11597) по всьому світу. В Україні на сьогодні понад 130 дітей з гіпогаммаглобулінеміями отримують лікування препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну. Дані щодо поширеності гіпогаммаглобулінемій, зростання числа пацієнтів з дефіцитами антитіл, які потребують замісної терапії препаратами імуноглобулінів для покращення якості та подовження тривалості життя, доводять значення своєчасної діагностики та лікування гіпогаммаглобулінемій у дітей в Україні та світі.

Проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів демонструє значне покращення рівня виживаності пацієнтів з гіпогаммаглобулінеміями, зменшення частоти інфекційної патології. Основною мішенню для інфекцій є дихальна система, повторні бактеріальні респіраторні інфекції нерідко ускладнюються розвитком бронхоектатичної хвороби. У частини пацієнтів з гіпогаммаглобулінеміями можливий розвиток бронхоектатичної хвороби навіть на замісній терапії препаратами імуноглобулінів. Враховуючи зростання кількості пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями у всьому світі, які потребують проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів, 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). Своєчасна діагностика та вчасно розпочата замісна терапія препаратами імуноглобулінів є важливими складовими у профілактиці тяжких форм інфекції та їх ускладнень у пацієнтів з вторинними дефіцитами антитіл.

Не дивлячись на те, що в світі існують 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

Дисертація виконана як самостійна науково-дослідна робота та згідно з основним планом 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

На підставі вивчення клініко-імунологічних показників у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями доведено добру

переносимість і безпечність різних доз препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну.

Вперше визначено клініко-імунологічну характеристику дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, удосконалено тактику динамічного спостереження пацієнтів з цією патологією, обґрунтовано необхідність своєчасної корекції дефіциту антитіл, доцільності проведення замісної терапії внутрішньовенного імуноглобуліну та її результативність.

Вперше надана порівняльна характеристика гіпогаммаглобулінемії у залежності від ступеня тяжкості дефіциту антитіл у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Дисертантом науково обґрунтовано проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

5. Практичне значення одержаних результатів

Запропоновано проводити своєчасну оцінку імунного статусу у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (у дітей з гострими лейкеміями рекомендовано 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 у залежності від тяжкості перебігу гіпогаммаглобулінемії; дітям з гломерулонефритом, нефротичним синдромом рекомендовано визначення рівня сироваткового IgG з інтервалом 4 тижні, у разі отримання пацієнтом імуносупресивної терапії рекомендовано визначати рівень сироваткового IgG 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 у залежності від тяжкості перебігу гіпогаммаглобулінемії) та визначено показання для проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном (при 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 гломерулонефритом, нефротичним синдромом.

Показано проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів з урахуванням ступеня тяжкості дефіциту антитіл. Доцільніше впровадити показання та дозування внутрішньовенного імуноглобуліну для проведення адекватної замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном відповідно стану здоров'я, якості життя та тяжкості перебігу імунодефіциту.

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

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації ґрунтується на обстеженні, використанні консервативних методів лікування у 105 пацієнтів з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, що використані автором у дослідженнях сучасні. Дисертантом особисто проаналізовано дані 105 медичних карт стаціонарних хворих та інших форм медичної статистики. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати вірогідними. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані у дисертації, одержані на достатньому фактичному матеріалі. Методи статистичного аналізу, які було використано в роботі адекватні. При

аналізі отриманих результатів дисертантом було застосовано засоби програмного забезпечення: статистичні дослідження виконувалися в пакеті EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Статистичний аналіз результатів досліджень проведений на сучасному рівні, конкретно, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в обох групах дітей обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних. Наведені в роботі таблиці, малюнки переконливі, висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами досліджень. Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, вірогідні, логічно витікають із результатів досліджень. Висловлені в роботі наукові положення, рекомендації науково обґрунтовані.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт. 3 статті: з них 1 стаття у виданні відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 2 – в міжнародних науково-практичних журналах, які включено до міжнародних науково-метричних баз (SCOPUS), 2 – в тезах та збірниках наукових конференцій.

В опублікованих матеріалах повною мірою відображаються всі розділи рецензованої роботи.

8. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

В роботі є незначні стилістичні та орфографічні помилки, які жодним чином не знижують наукової цінності дослідження та суттєво не впливають на

загальне позитивне враження від цієї наукової роботи. Принципові зауваження до змісту та розділів дисертації відсутні.

У межах наукової дискусії автору пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Чи входить замісна терапія препаратами імуноглобулінів у протоколи лікування дітей з гострими лейкеміями?
2. Чи отримували пацієнти з гострими лейкеміями антибіотики попередньо до призначення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном?
3. Враховуючи зниження захворюваності на бактеріальні інфекції у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями на нерегулярній замісній терапії препаратами імуноглобулінів чи доцільно рекомендувати проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном в різних дозах на нерегулярній основі?

9. Практичне втілення результатів дисертації.

Відповідно до результатів отриманих у ході дослідження підтверджено безпечність та 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.

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

Дисертація аспіранта Марунчин Т. А. на тему: «Оптимізація тактики ведення дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями» на

здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 228 «Педіатрія», повністю відповідає пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Офіційний опонент

Завідуючий відділення проблем

харчування та соматичних захворювань

дітей раннього віку Інституту педіатрії,

акушерства і гінекології імені академіка

О. М. Лук'янової НАМН України

Д.мед.н., професор

Шадрін О. Г.

«30» травня 2023 року

Підпис засвідчую, вчений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», кандидат медичних наук



О.О. Мірошников