

## РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук професора Чернишової Людмили Іванівни на дисертаційну роботу **Марунчин Тетяни Андріївни «Оптимізація тактики ведення дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями»**, представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

**Актуальність.** Первинні імунodefіцити хоча і відносяться до орфанних, але налічують багато нозологічних форм. В останні роки майже щороку збільшується кількість діагностованих первинних імунodefіцитів за рахунок настороженості лікарів щодо цієї патології та покращення і більшої доступності генетичних методів дослідження. Також збільшується частота вторинних імунodefіцитів в результаті широкого застосування імуносупресивних препаратів при лікуванні онкогематологічних та інших захворювань, а також при трансплантації органів та тканин. На сьогодні відомі близько 700 нозологічних форм вроджених дефектів імунітету, понад 70% з них характеризуються наявністю гіпогаммаглобулінемії. Є дані, що при вторинних імунodefіцитах гіпогаммаглобулінемія зустрічається у 30 разів частіше, ніж при первинних імунodefіцитах. Вторинна гіпогаммаглобулінемія має різні причини, пов'язані з порушенням продукції або втратою імунoglobulinів. Основним методом лікування гіпогаммаглобулінемії є замісна терапія імунoglobulinом нормальним людини. Найбільш розроблена тактика ведення пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією при первинних імунodefіцитах антитілоутворення. Однак, гіпогаммаглобулінемія може супроводжувати і інші первинні імунodefіцити (ПІД), зокрема комбіновані імунodefіцити, дефекти імунної регуляції, вроджену недостатність кісткового мозку. При цих ПІД ще не повністю розроблені методики проведення замісної терапії. Також часто виникають труднощі при виборі тактики ведення пацієнтів з вторинними імунodefіцитами, які супроводжуються гіпогаммаглобулінемією. Тому тему

дисертації Марунчин Т.А., яка присвячена оптимізації тактики ведення дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями слід вважати актуальною.

**Метою роботи** було підвищення ефективності лікування дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями на підставі вивчення клінічних та імунологічних показників і оцінки методів лікування.

Задачі дослідження загалом відповідають меті роботи. Для виконання поставлених задач застосовані адекватні методи дослідження: клініко-анамнестичні, імунологічні, якісна статистична обробка даних з використанням критерія Крускала - Уоліса, критерія Манна - Уїтні, коефіцієнта кореляції Спірмена.

**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 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика №0118U001137 «Удосконалення підходів до імунопрофілактики інфекційних хвороб у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами».

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше представлена порівняльна характеристика гіпогаммаглобулінемії при первинних та вторинних імунодефіцитах.

Показано, що при вторинних імунодефіцитах гіпогаммаглобулінемія може бути різного ступеня тяжкості, навіть до агаммаглобулінемії, як при вродженому дефіциті антитілоутворення. Встановлено, що при вторинному імунодефіциті зниження IgG майже до агаммаглобулінемії зустрічається переважно через втрату білку з сечею при нефротичному синдромі гломерулонефриту.

Встановлена пряма кореляція між частотою проявів інфекційного синдрому та рівнем IgG при первинному імунодефіциті та менш виражена кореляція між частотою проявів інфекційного синдрому та рівнем IgG при вторинному імунодефіциті, що пояснюється більшою частотою комбінованого порушення

імунітету при вторинному імунодефіциті та виправдовує більш часте призначення антибіотикопрофілактики інфекцій при вторинних імунодефіцитах.

Відмічено, що якщо при гіпогаммаглобулінемії у результаті вторинного імунодефіциту при вираженій втраті білку з сечею одночасно призначається замісна терапія імуноглобуліном, то інфекційний синдром не виникає.

Проводячи оцінку ефективності замісної терапії ВВІГ при різних формах гіпогаммаглобулінемії щодо нормалізації та підвищення рівню імуноглобулінів та зниження частоти інфекційного синдрому, автор пропонує можливі шляхи оптимізації тактики лікування гіпогаммаглобулінемії при первинних та вторинних імунодефіцитах.

Отже, в роботі сформульовані нові положення, які мають теоретичне та практичне значення.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність** визначається достатнім обсягом досліджень, використанням сучасних методів дослідження, логічним методичним підходом, сумлінно проведеною статистичною обробкою отриманих даних і ретельно проведеним аналізом результатів дослідження. Відповідність отриманих даних сучасним уявленням дозволяє вважати подані на захист основні положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними. Робота виконана з дотриманням вимог і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

**Публікації та обсяг роботи.** За результатами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з яких 3 статті у провідних фахових виданнях України, та 1 публікація у виданні, що індексується в базі Scopus. Основні результати представлені в публікаціях і доповідях, в тому числі на міжнародному рівні.

**Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації** загалом позитивна. Робота виконана на високому методичному і професійному рівні, побудована за традиційним планом, містить вступ, огляд літератури, розділ про матеріали та методи досліджень, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки і практичні рекомендації, оформлена згідно державних стандартів, ілюстрована таблицями і рисунками. Список використаних джерел літератури налічує 132 праці (6 кирилицею і 126 латиницею).

Наукові висновки дисертації ґрунтуються на обстеженні достатньої кількості дітей (105 дітей).

Суттєвих зауважень щодо змісту, правопису і побудови дисертації немає.

#### **Характеристика роботи по розділах:**

**В анотації** стисло сформульовано вибір напрямку, мету, завдання і методи дослідження, наукову новизну та практичну значущість проведеного дослідження, основні результати роботи.

**У вступі** автором обґрунтовано актуальність обраної теми роботи, яка присвячена удосконаленню підходів до лікування пацієнтів з гіпогамаглобулінеміями на підставі вивчення клінічних особливостей та імунологічних показників у дітей з первинними та вторинними гіпогамаглобулінеміями. Здобувач чітко формулює мету і завдання роботи, демонструє наукову новизну з розкриттям її сутності і практичну значущість отриманих результатів, а також їх впровадження та особистий внесок у виконання дисертації.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» дає детальне уявлення про принципи розподілу хворих на групи спостереження, їх характеристику, основні етапи і структуру роботи. Обсяг проведених досліджень достатній і статистично обґрунтований для отримання вірогідності результатів дослідження. Добре описані використані методи дослідження та статистичні методи обробки даних, що дало змогу детально оцінити виявлені клінічні та

імунологічні особливості та ефективність лікування пацієнтів з порушенням продукції антитіл при вроджених дефектах імунної системи та внаслідок вторинного порушення продукції імуноглобулінів або їх втрати при інших захворюваннях. Обраний дизайн дослідження забезпечив досягнення мети і завдань роботи.

В РОЗДІЛІ 2 «КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ПЕРВИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ» проведено аналіз клінічних особливостей перебігу та імунологічних відхилень вроджених дефектів імунітету з гіпогамаглобулінемією. Більшість пацієнтів з первинними гіпогамаглобулінеміями належали до групи первинних дефіцитів антитілотворення, серед яких спостерігались різні форми важкості гіпогамаглобулінемії. Зниження рівня імуноглобулінів також спостерігалось у дітей з іншими комбінованими імунодефіцитами, дефектами імунної регуляції. При порівнянні клінічних проявів у дітей з різним ступенем вираженості дефіциту антитіл статично значимої відмінності не було виявлено, що свідчить про розвиток важкого інфекційного синдрому у всіх дітей з первинними гіпогамаглобулінеміями незалежно від ступеня вираженості дефіциту антитіл.

РОЗДІЛ 3 «КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ВТОРИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ» містить аналіз клінічних проявів та змін імунологічних показників у дітей з вторинними гіпогамаглобулінеміями, які виникли на тлі перебігу онкогематологічних захворювань, хіміотерапії, а також у дітей з нефротичним синдромом. Виявлено, що у дітей з онкогематологічними захворюваннями важкі бактеріальні інфекції можуть бути зумовлені кількома чинниками: нейтропенією, гіпогамаглобулінемією. Суттєве зниження рівня імуноглобулінів у дітей з нефротичним синдромом не завжди асоціювалось з розвитком бактеріальних інфекцій.

У РОЗДІЛІ 4 «ОСОБЛИВОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ПЕРВИННИМИ ТА ВТОРИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ» наведено аналіз показників специфічного імунітету до інфекційних збудників у

дітей з первинними імунодефіцитами з порушенням продукції антитіл. Автором показано, що у більшості дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримували замісну терапію препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну визначались антитіла класу IgG до вакцинальних антигенів. Це свідчить про те, що замісна терапія препаратами імуноглобулінів дозволяє захистити пацієнтів з дефіцитами продукції антитіл проти вакцинокерованих інфекційних захворювань.

У РОЗДІЛІ 5 «ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ У ДІТЕЙ З ПЕРВИННИМИ ТА ВТОРИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ» представлений аналіз ефективності лікування препаратами імуноглобулінів дітей з різними формами первинних імунодефіцитів – тяжких форм гіпогаммаглобулінемії, мінорних дефіцитів антитілоутворення, а також первинних комбінованих імунодефіцитів. Автором показано, що діти з порушенням клітинної ланки імунітету потребували більших доз внутрішньовенного імуноглобуліну для контролю інфекційного синдрому. Пацієнти з мінорними формами дефіцитів антитілоутворення (дефіцит субкласів Ig, транзиторна гіпогаммаглобулінемія) потребують призначення замісної терапії препаратами імуноглобулінів за наявності тяжких та/або рекурентних бактеріальних інфекцій. Замісна терапія препаратами імуноглобулінів також рекомендована пацієнтам з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, яка розвивається на тлі лікування лейкемії і супроводжується тяжкими бактеріальними ускладненнями.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» підводить підсумок результатів власних досліджень у зіставленні їх з даними схожих за деякими позиціями дослідженнями інших науковців.

Висновки сформульовані коректно, відповідають завданням дослідження й логічно випливають із тексту дисертаційної роботи. Практичні рекомендації є логічним продовженням отриманих результатів.

**Зауваження до дисертаційної роботи:** Згідно зауважень, які були озвучені дисертантці при першому ознайомленні з дисертацією, дисертанткою

були зроблені поправки. Після цього суттєвих зауважень, які би впливали на позитивну оцінку дисертації немає.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли наступні запитання, яких хотілося би торкнутися в плані дискусії:

1. Чи є в протоколах лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом рекомендації по лікуванню гіпогаммаглобулінемії? Чи відрізнялося лікування, яке застосовувалось у Вашій роботі від нього?
2. У дітей з онкогематологічними захворюваннями «рекомендовано визначати рівень сироваткових імуноглобулінів до початку терапії», - чиї це рекомендації?

### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих роботах результатів дисертаційна робота Марунчин Тетяни Андріївни «Оптимізація тактики ведення дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями» відповідає вимогам п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 р., і може бути рекомендована до офіційного захисту.

### **Рецензент**

Професор кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології

Національного університету охорони

здоров'я України імені П. Л. Шупика

д. мед. н., професор

Чернишова Л.І.

*Чернишова*



МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
пис <i>Л. Чернишова</i>
ний секретар <i>Людмила Шевченко</i>
» 20 р.