

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України» Колоскової Олени Костянтинівни на дисертаційну роботу Зарецької Аліни Вячеславівни «Епідеміологія, особливості діагностики, клінічного перебігу, корекції патологічних зрушень та прогноз інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології в дітей», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.001 Одеського національного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 22.07.2020 р. № 947 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми дисертації. Інфекційний мононуклеоз (ІМ) у дітей, попри значний прогрес у вивченні клініко-епідеміологічних особливостей, залишається важливою медико-соціальною проблемою в педіатричній практиці. З одного боку, спостерігається зростання розповсюдженості ІМ, а показник захворюваності сягає 9,2 на 100 тис. населення України. З іншого боку, до кінця невизначеними є питання етіології, діагностики та лікування хворих, а також віддалені наслідки інфекції, яку пов'язують із онкологічними захворюваннями. Так, наприкінці минулого століття як етіологічний чинник розглядали вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), при тому, що у 5-10% випадків етіологічний чинник хвороби залишався невизначеним. ВЕБ відноситься до герпес-вірусного сімейства, реплікується переважно у В-лімфоцитах, епітеліальних клітинах глотки та протоках привушних залоз, звідки поширюється переважно слиною. Середня тривалість інкубаційного періоду становить чотири-вісім тижнів. При гострій інфекції виробляються гетерофільні антитіла, які агглютинують еритроцити барана, що є основою для швидкого тесту на латекс-аглютинацію (Paul-Bunnell test). За даними дослідників, результати даного тесту та його твердофазного варіанту у

дітей слід визнати нечутливими, особливо в перші тижні хвороби, оскільки хибно-негативні результати сягають 25 % на першому тижні, від 5 до 10% - на другому тижні та 5 % - на третьому тижні хвороби. Ще менш чутливий тест на гетерофільні антитіла є у дітей молодше 12 років, складаючи лише від 25 до 50%. Антитіла до вірусного капсидного антигену (тобто VCA-IgG та VCA-IgM) виробляються дещо раніше, ніж гетерофільні антитіла, і є більш специфічними. При цьому роль інших етіологічних чинників ІМ наразі висвітлена недостатньо.

З точки зору клінічної діагностики ІМ, то найчастіше з цією метою використовуються критерії Хогланда (Hoagland R.J., 1975): це щонайменше 50% лімфоцитів та 10% атипівих лімфоцитів за наявності лихоманки, фарингіту та аденопатії, що підтверджується позитивним серологічним тестом. Хоча дані критерії не є високочутливими, та лише близько половини пацієнтів із цими симптомами та позитивним тестом на гетерофільні антитіла відповідають усім критеріям Хогланда.

Бракує наразі і чітких критеріїв оцінки тяжкості перебігу ІМ в дітей, що унеможливило прогнозування чисельних небажаних наслідків захворювання.

Немає, разом із тим, остаточного розуміння щодо лікування ІМ. Так, кортикостероїди, ацикловір та антигістамінні препарати не рекомендуються для рутинного лікування ІМ (рівень доказовості В), проте вважається, що глюкокортикостероїди можуть бути корисними при порушеннях з боку респіраторної системи і виразному набряку тканин глотки (рівень доказовості С).

У цілому, слід визнати, що наразі доволі відчутним є дефіцит знань і щодо залежності перебігу ІМ від етіологічного чинника, зокрема щодо епідеміологічних клініко-параклінічних особливостей, діагностики та лікування, що значно сприятиме персоналізації лікування та оптимізації прогнозу. Водночас результати досліджень останніх років переконливо демонструють наявні проблеми діагностики та лікування даного захворювання, обумовлені не лише клінічним поліморфізмом, але й з

відсутністю загальноприйнятих діагностичних та персоналізованих лікувальних алгоритмів. З огляду на це, актуальність і перспективність науково-дослідної роботи Зарецької Аліни Вячеславівни слід визнати беззаперечними, оскільки вона вирішує актуальне завдання сучасної педіатрії.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету «Визначення особливостей клінічного перебігу та обґрунтування сучасних методів діагностики, лікування та реабілітації асоційованих герпесвірусних інфекцій у дітей», № держреєстрації 0114U007018.

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

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що ґрунтується на достатньому обсязі клінічного матеріалу (400 дітей хворих на інфекційний мононуклеоз ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології). Завдяки комплексному клініко-параклінічному обстеженню хворих, використанню відповідних статистичних методів обробки отриманих фактичних даних автору вдалося вирішити доволі складне завдання, що полягає у підвищенні ефективності діагностики, прогнозування та лікування інфекційного мононуклеозу в дітей з урахуванням етіології захворювання. Чітке формулювання мети та завдань дослідження, грамотний методологічний підхід, сучасний рівень використаних високоточних методів дослідження та статистичного аналізу дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки і рекомендації достовірними і науково-обґрунтованими.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дослідження полягає у розширенні сучасних уявлень щодо ролі герпесвірусів 4, 5, 6-го типів та їх асоціацій у виникненні та

розповсюдження інфекційного мононуклеозу в дітей. Автором вперше виявлено вплив різних збудників та їх асоціації на виразність та тривалість клініко-параклінічних проявів інфекційного мононуклеозу в дітей. Розроблено універсальну математичну модель для прогнозування тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей. Проведена прогностична оцінка запропонованої математичної моделі задля удосконалення терапії дітей з інфекційним мононуклеозом різної етіології та тяжкості. Так, вперше визначені математичні критерії оцінки тяжкості перебігу ІМ у дітей при яких необхідно призначати глюкокортикостероїди. Доведена ефективність застосування противірусного, протигрибкового, антибактеріального медичного лікарського засобу гіпорамін в комплексному лікуванні інфекційного мононуклеозу в дітей за різної етіології і тяжкості перебігу інфекційного процесу.

Практичне значення результатів дослідження.

Автором запропонована для використання у практиці універсальна математична модель прогнозування тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ), яка оптимізує можливості у прогнозуванні тяжкості перебігу ІМ за різної етіології. На підставі сукупності основних клініко-параклінічних показників захворювання автором розроблено достовірні підстави для визначення персоналізованої терапевтичної тактики, що дозволяє оптимізувати лікування хворих. Так, діапазон менше 30 балів відповідає середній тяжкості та не потребує призначення стероїдів, а при сумі більше 30 балів, яка відповідає тяжкому перебігу інфекційного мононуклеозу, рекомендовані достовірні критерії необхідності призначення глюкокортикостероїдів в добовій дозі 3-5 мг/кг за преднізолоном внутрішньовенно (2/3 дози вранці та 1/3 в вечері) протягом 7-10 діб.

Доповнення комплексного лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей медичним лікарським засобом противірусної, протигрибкової

та антибактеріальної дії (гіпораміном) сприяє пришвидшенню процесу одужання, попереджує розвиток ускладнень у вигляді синдрому хронічної втоми та скорочує терміни лікування.

Отримані результати впроваджено в роботу КНП «міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради, КНП ХОР «обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Харків, КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради, Дніпровської міської клінічної лікарні, а також у навчальний процес кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, кафедри педіатрії №1 «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи представлено в повному обсязі у 21 науковій праці, зокрема 7 статей (з яких 4 - у наукових фахових виданнях України; 1 - у іноземному науковому періодичному виданні, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку (Грузія) та внесена до міжнародної наукометричної бази «Scopus»). 1 - в науковому фаховому виданні України та внесена до міжнародної наукометричної бази «Scopus»), 14 тез доповідей у матеріалах українських та іноземних конгресів і конференцій. Основний зміст, положення та висновки дисертаційних досліджень повністю висвітлені в друкованих працях відповідно до вимог «Порядку про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», які встановлені Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках друкованого тексту, основний текст викладено на 121 сторінці, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 343 джерела (96

кирилицею і 247 латиною) і займає 43 сторінки, додатків. Робота ілюстрована 21 таблицею, 18 рисунками і 6 малюнками.

У вступі автором розкрито актуальність теми дослідження, наведено зв'язок з науковими програмами, темою НДР кафедри дитячих інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету на якій виконувалась робота, сформульовано мету, завдання дослідження, наукову новизну та практичну значимість роботи.

Розділ 1 представлено сучасні точки зору відносно етіології, інфекційного мононуклеозу. Розділ викладено на 28 сторінках друкованого тексту та включає 6 підрозділів. Дисертанткою ґрунтовно описано епідеміологію інфекційного мононуклеозу, основні клінічні прояви, особливості перебігу та наслідки, вплив етіологічних чинників на дитячий організм, методи діагностики та терапевтичні тактики спираючись на сучасні дані вітчизняних та зарубіжних наукових джерел. Таким чином, автором підкреслюється вагомість проведеного дослідження.

У розділі 2 наведено дизайн дослідження, критерії включення та виключення, характеристика хворих по групах за віком, статтю, анамнестичними даними та клінічну характеристику досліджуваних груп та групи контролю. Детально описані використані методики проведених лабораторних та інструментальних досліджень. Підрозділі 2.3 присвячено опису статистичних методів, що були використані у дисертаційній роботі. Зазначені етичні аспекти проведеного дослідження. В цілому, в даному розділі зауважень немає, проте деякі методи дослідження описані надмірно детально.

Розділ 3 присвячено визначенню особливостей епідеміології в дітей. Встановленню етіологічної структури інфекційного мононуклеозу та її співставлення з віком та статтю дітей. Проаналізовано сезонність захворювання в дітей, спираючись на дані п'ятирічного спостереження.

Розділ 4 представлений аналізом особливостей клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей в різної етіології. В підрозділах 4.1-4.4 детально проаналізовано по кожному збуднику ІМ (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6,

МІКСТ) основні клінічні прояви, такі як: інтоксикація, підвищення температури, тонзилофарингіт, полілімфаденопатія, збільшення печінки та селезінки та висип в дітей. В підрозділі 4.5 проведено порівняльний аналіз отриманих даних, встановлено, зокрема, що за герпес-вірусної етіології лихоманка є виразнішою і тривалішою, а у кожному третьому випадку перебіг ІМ є важким.

У розділі 5 наведено особливості даних лабораторно-інструментальних досліджень інфекційного мононуклеозу за різної його етіології в дітей. У підрозділах 5.1-5.4 детально проаналізовано основні параклінічні прояви захворювання, у підрозділі 5.5 проведено порівняльний аналіз отриманих результатів лабораторно-інструментальних обстежень та визначено типові параклінічні ознаки в залежності від етіології ІМ. Показано, зокрема, що герпес-вірусний процес супроводжується нейтрофільним лейкоцитозом, прискоренням ШОЕ, лабораторними ознаками гепато-цитолітичного синдрому без гіпербілірубінемії, а МІКСТ-інфекція перебігала із ознаками ураження міокарду.

В розділі 6 автором визначено критерії оцінки ступеня тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу та його прогнозу. Проведено кореляційний аналіз клініко-параклінічних ознак захворювання, на підставі чого розроблено універсальну математичну модель прогнозування ступеня тяжкості інфекційного мононуклеозу різної етіології. Модель представляє собою підрахунок балів питомої ваги симптомів інфекційного мононуклеозу, з подальшим використанням формули, компонентами якої є вік дитини, етіологічний чинник, день захворювання. Перевірка ефективності запропонованої моделі проведена з використанням 5 клінічних прикладів а також за допомогою ROC-кривої. Результатом цієї роботи \ створений індивідуалізований алгоритм діагностики ІМ за різної його етіології.

Розділ 7 представляє аналіз ефективності застосування в лікуванні інфекційного мононуклеозу в дітей медичного лікарського засобу гіпорамін. Препарат призначали 60 дітям з урахуванням віку, сублінгвально,

урахуванням тяжкості інфекційного процесу: від 10 діб до 3-х тижнів. Отримані результати свідчили про скорочення тривалості основних симптомів ІМ, терміну перебування хворих у стаціонарі, а також зменшення ознак астенизації через 1 місяць після одужання, стосовно представників групи порівняння.

У даному розділі наведені результати використання системних глюкокортикостероїдів у 88 хворих із тяжким перебігом захворювання, встановленим за допомогою розробленої математичної моделі прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу. Ефективність такої терапії оцінювали за скороченням виразної тяжкості основних симптомів та лабораторних критеріїв.

Розділ 8 присвячено підсумковому аналізу та узагальненню отриманих результатів та зіставлено з науковими положеннями літературних джерел. Матеріал розділу дозволяє зробити висновок, що у ході дослідження автором отримано ряд принципово нових даних, які дають можливість розширити сучасні уявлення щодо особливостей інфекційного мононуклеозу, викликаного герпес-вірусами та іншими збудниками.

Усі розділи власних досліджень викладені дисертантом науково грамотно, логічно, вони завершуються стислими резюме та посиланням на власні друковані праці, де висвітлено матеріал розділів.

Висновки (їх 5) коректно сформульовані, повністю базуються на отриманих результатах, органічно витікають з проведеного узагальнення та аналізу результатів дослідження і повністю відповідають поставленій меті та визначеним завданням дослідження.

Список літератури містить достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел, друковані праці дисертантки, сформований правильно та відповідає вимогам ДАК України.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.

Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 228 «Педіатрія».

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати наукового дослідження Зарецької Аліни Вячеславівни, що представлені в дисертації та наукових публікаціях, слід рекомендувати до максимально широкого використання у науковій та навчальній роботі клінічних і теоретичних кафедр вищих медичних навчальних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я дітей різного рівня надання меддопомоги: від первинної ланки до спеціалізованих відділень стаціонарів.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Зарецької Аліни Вячеславівни є завершеною науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті, вирішує важливі завдання сучасної педіатрії. Матеріал викладено послідовно з глибоким статистичним аналізом. Висновки є логічними та не викликають сумнівів. Оцінюючи в цілому роботу позитивно, в процесі рецензування виникли деякі зауваження, які суттєво не впливають на якість роботи:

1. В роботі наявні поодинокі стилістичні та граматичні помилки.
2. Значна кількість об'ємних таблиць ускладнює сприйняття матеріалу.

В порядку дискусії, хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Ускладненнями ІМ ВЕБ етіології вважають гострий інтерстиціальний нефрит, гемолітичну анемію, міокардит із порушенням серцевої провідності, неврологічні розлади (з боку черепно-мозкових нервів, енцефаліт, менінгіт, нейропатії, ретробульбарний неврит), а також тромбоцитопенію та обструкція верхніх дихальних шляхів. Які ускладнення траплялися в обстежених Вами дітей і чи відрізнялися вони у різних етіологічних групах?

2. Поясніть, як саме розроблена математична модель прогнозування тяжкості інфекційного мононуклеозу може бути імплементована в практичну діяльність лікарів.
3. Який, на Вашу думку, основний механізм впливу гіпораміну в комплексному лікуванні інфекційного мононуклеозу в дітей, і чи визначалися Вами відмінності в його ефективності залежно від етіології захворювання?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Зарецької Аліни Вячеславівни є завершеною науковою працею, що дозволяє покращити діагностику інфекційного мононуклеозу в дітей із визначенням ступеня тяжкості захворювання та сприяє призначенню ефективного персоналізованого лікування. У роботі використані сучасні методи лабораторної та інструментальної діагностики, проведено глибокий статистичний аналіз, наявна наукова новизна, що дало змогу сформулювати корисні практичні рекомендації. Висновки є коректними та обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті та завданням. Основні результати дослідження викладені у наукових публікаціях, впроваджені у практичну діяльність дитячих інфекційних відділень, навчальну діяльність та наукову роботу педіатричних кафедр закладів вищої медичної освіти.

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації результатів дослідження. Робота визначається самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності.

Таким чином, дисертаційна робота Зарецької А.В. «Епідеміологія, особливості діагностики, клінічного перебігу, корекції патологічних зрушень та прогноз інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології в дітей»

За основними змістовними ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій,

теоретичним і практичним значенням повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії

та дитячих інфекційних хвороб

ВДНЗ «Буковинський державний

медичний університет МОЗ України»

доктор медичних наук, професор

Колоскова О.К.

Підпис Колоскової засвідчую:
 Начальник відділу кадрів
 Вищого державного навчального закладу України
 "Буковинський державний медичний університет"

