

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Крамарьова Сергія Олександровича 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 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

1. **Актуальність теми дисертації.**

Проблема інфекційного мононуклеозу (ІМ) в дітей на протязі багатьох років залишається надзвичайно актуальною для педіатричної практики, являючи собою розповсюджену інфекційну патологію в структурі захворюваності дитячого населення. Загальноприйнятим вважається, що у 80-95% всіх випадків типового ІМ етіологічним чинником є ВЕБ інфекція. Так, за даними ВООЗ, щороку в світі вірусом Епштейна-Барр інфікується від 16 до 800 осіб на 100 тисяч населення, понад 50 % дітей перших 10 років життя і 80–90 % дорослих мають специфічні до вірусу антитіла як маркер попереднього інфікування. В усьому світі, в тому числі й в Україні, відзначається збільшення кількості хворих на інфекційний мононуклеоз, що пов'язано не тільки з поліпшенням діагностики, але зі зростанням числа пацієнтів.

Лікувально-діагностичний процес при інфекційному мононуклеозі в дітей сполучений із цілою низкою складних та достеменно не вирішених питань. Так, попри те, що в 90–95% випадків ІМ викликається вірусом

Епштейна-Барр, в інших 5–10% випадків етіологічний фактор залишається невідомим.

Значний науковий і практичний інтерес представляють питання клінічного перебігу ІМ, викликаного не тільки ЕБВ, а також іншими можливими збудниками захворювання в дітей. Так, наразі відсутні достатньо інформативні діагностичні критерії з високою чутливістю та специфічністю вже в перші дні захворювання, що б дозволило швидко здійснити диференційну діагностику інфекційного мононуклеозу.

Сучасні наукові дослідження спрямовані на поглиблене вивчення закономірностей епідеміологічних та патофізіологічних процесів, заснованих на тропності ЕБВ, та інших герпесвірусів, до різних клітин організму, імуносупресивної дії збудника та тривалості персистенції.

Результати досліджень останніх років демонструють проблему лікування ІМ, яка сьогодні залишається актуальною і потребує індивідуального та комплексного підходу з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання, наявних імунологічних змін, ступеня тяжкості хвороби, віку дитини, клінічних особливостей тощо. Виходячи з цього, на сьогодні не існує ані специфічного лікування, ані загальноприйнятих ефективних схем лікування.

Вагомість інфекційного мононуклеозу в педіатрії обумовлена широким розповсюдженням збудника, довічною персистенцією в організмі людини та потенційною онкогенністю. Інфекційний мононуклеоз залишається однією з актуальних і не до кінця вивчених проблем сучасної педіатрії, а етіологічний поліморфізм, різноманіття клінічних проявів та відсутність специфічного лікування, ще більше додають їй значимості.

Спираючись на вищесказане, дисертаційна робота Зарецької А.В., що присвячена вирішенню наведених вище завдань, є актуальною та значущою з практичної точки зору.

2. 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.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, щосформульовані у дисертаційній роботі, отримані на підставі клінічного, інструментального та лабораторного обстеження 400 дітей хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекцією. Обрані методи дослідження є сучасними та різноплановими, повністю відповідають поставленій меті та завданням. Було правильно обрано методологічний підхід, описання отриманих результатів відповідає сучасним поглядам. Робота узгоджена з Комісією з питань біоетики Одеського національного медичного університету.

Таким чином, викладені у дисертаційній роботі положення, трактування, висновки і рекомендації повністю відображають результати проведеного дослідження, є вірогідними та науково-обґрунтованими.

4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дослідження полягає у поглибленні знань стосовно етіології інфекційного мононуклеозу, встановленні можливої ролі ЕБВ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекції в розвитку захворювання на підставі клініко-параклінічного обстеження дітей.

Доповнено наукові дані про особливості перебігу ІМ в дітей. Вперше автором виявлено вплив різних збудників та їх асоціацій на виразність та тривалість клініко-параклінічних проявів інфекційного мононуклеозу ЕБВ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології.

Пріоритетним визнано розробка універсальної математичної моделі для прогнозування тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу будь-якої

етіології в дітей. Також проведено прогностичну оцінку зазначеної математичної моделі.

На підставі отриманих даних вперше визначені достовірні математичні критерії оцінки тяжкого перебігу мононуклеозу в дітей для обґрунтування необхідності призначення глюкокортикостероїдів, що сприяє поліпшенню ефективності лікування. Автором доведена ефективність застосування медичного лікарського засобу гіпорамін, який має протівірусну, протигрибкову, антибактеріальну дію, в комплексному лікуванні ІМ різної етіології та тяжкості перебігу дітей.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення полягає в тому, що запропонована математична модель прогнозування тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей є універсальною для різної етіології захворювання. Математична модель дає можливість прогнозувати тяжкість ІМ на підставі сукупності основних клініко-параклінічних показників та етіології захворювання, що дозволяє достовірно визначити об'єм лікувальних заходів. Так, в діапазоні від 10 до 29 балів лікування проводиться згідно протоколу надання медичної допомоги дітям з ІМ та звключенням протівірусного, протигрибкового, антибактеріального лікарського засобу гіпорамін, а починаючи з 30 балів і більше, що відповідає тяжкому перебігу захворювання, з додаванням глюкокортикостероїдів. Також, застосування в комплексі лікувальних заходів ІМ, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекції в дітей різного віку медичного лікарського засобу комплексної дії гіпорамін пришвидшує процес одужання, скорочує строки лікування та попереджує розвиток ускладнень.

Результати дослідження впроваджено у практичну діяльність дитячих інфекційних відділень міських та обласних лікувальних закладів України.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дослідження у повному обсязі представлено у 21 науковій праці: 7 статей, з них 4 - у наукових фахових виданнях України, 2 - внесено до міжнародної наукометричної бази «Scopus» (у іноземному науковому

періодичному виданні, яке входить до Організації економічного співробітництва та розвитку (Грузія) та в науковому фаховому виданні України); 1 у спеціалізованому науковому фаховому виданні України; 14 тез у матеріалах українських та іноземних конгресів і конференцій.

7. Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних спостережень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 343 джерел (96 кирилицею і 247 латиною) і займає 43 сторінки, додатків. Робота ілюстрована 21 таблицею, 19 рисунками і 6 малюнками.

У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність обраної теми та доцільність проведеного дослідження, формулює мету та завдання, наводить наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, визначає особистий внесок у роботу, представляє дані щодо апробації результатів та структури дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» освітлює сучасні погляди на інфекційний мононуклеоз не тільки ВЕБ етіології але й ЦМВ, ВГЛ-6 та мікст інфекції, роль яких досі дискутується в науковому світі. Автор, спираючись на дані вітчизняних та зарубіжних наукових джерел, ґрунтовно описує епідеміологію інфекційного мононуклеозу, особливості перебігу, вплив різних збудників на організм дитини, методи діагностики, наслідки хвороби в дітей та існуючі способи лікування. Розділ займає 28 сторінок друкованого тексту та складається з 6 підрозділів.

У розділі 2 складається з 4 підрозділів, де представлено характеристику обстежених хворих та методів дослідження. Підрозділ 2.1 містить критерії розподілу пацієнтів на групи та підгрупи, вікову, гендерну та клінічну характеристику досліджуваних груп та групи контролю. У підрозділі 2.2 наведено методики проведених лабораторних та інструментальних досліджень. Підрозділі 2.3 присвячено опису статистичних

методів, що були використані у дисертаційній роботі. В підрозділ 2.4 зазначено етичні аспекти проведеного дослідження.

У розділи 3-7 представлені результати власних досліджень.

Розділ 3 містить дані щодо особливостей епідеміології в дітей, етіологічної, вікової та гендерної структури інфекційного мононуклеозу та їх співставлення. На підставі даних п'ятирічного спостереження також проаналізовано сезонність захворювання в дітей.

Розділ ілюстровано 2 таблицями, 4 рисунками, завершується змістовним резюме та не викликає зауважень.

Розділ 4 представлений особливостями клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей в залежності від збудника захворювання. Розділ складається з чотирьох підрозділів в яких детально проаналізовано основні клінічні симптоми, а саме інтоксикацію, лихоманку, тонзилофарингіт, полілімфаденопатію, гепато- та спленомегалію, екзантему, для кожного етіологічного чинника в дітей. В п'ятому підрозділі детально порівняно отримані результати клінічних проявів інфекційного мононуклеозу ЕБВ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології між собою, і завершується коротким резюме.

У розділі 5 описані параклінічні особливості інфекційного мононуклеозу в дітей ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології. За результатами проведеного лабораторного дослідження та даних інструментального, було встановлено типові параклінічні прояви ІМ різної етіології. Розділ, також, представлено чотирма підрозділами присвяченими детальному аналізу лабораторно-інструментальних досліджень для кожного збудника окремо, та п'ятий підрозділ з диференціальним поєднанням отриманих даних. Розділ завершується стислим інформативним висновком.

В розділі 6 дисертанткою на підставі отриманих клініко-параклінічних даних розроблено математичну модель прогнозування ступеня тяжкості ІМ. Модель представлена в вигляді таблиціпитомої ваги симптомів інфекційного мононуклеозу, кожен симптом оцінюється балах, далі отримана сума

підставляється в формулу, яка включає в себе основні значимі показники (вік дитини, збудник, день хвороби) та розраховується результат. В залежності від отриманих балів встановлюється ступінь тяжкості перебігу захворювання.

В Розділі 7 визначено ефективність застосування в комплексному лікуванні інфекційного мононуклеозу різної етіологіїв дітей медичного лікарського засобу гіпорамін у порівнянні зі стандартною терапією захворювання. Також, було оцінено ефективність застосування глюкокортикостероїдів, у відповідному протоколу лікування дозуванні, в дітей з інфекційним мононуклеозом, тяжкий перебіг якого встановлювався на підставі розробленої дисертанткою універсальної математичної моделі. Результати спостереження було порівняно з ретроспективними даними.

Розділ 8 автором представлено підсумкове узагальнення отриманих результатів та їх зіставлення з науковими положеннями літературних джерел. Матеріал викладено послідовно та логічно.

Висновки та практичні рекомендації повністю впливають з отриманих даних, сформульовані чітко, є конкретними і обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

8. 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».

9. 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. Мають місце окремі граматичні та стилістичні помилки, зустрічаються русизми.

2. Деякі розділи перевантажені цифровим матеріалом.

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

1. Уточніть, чому Ви обрали для дослідження дітей віком від 10 місяців до 12-ти років.
2. Поясніть, чи були помічені особливості перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей мікст етіології в залежності від складу коінфекцій.
3. Чим Ви керувалися при виборі дози та тривалості застосування преднізолону при тяжких формах ІМ?

Висновок.

Дисертаційна робота Зарецької Аліни Вячеславівни є завершеним науковим дослідженням, що має наукову новизну та практичну значимість і завдяки використанню сучасних методів обстежень та статистичної обробки отриманих результатів дозволяє вирішити актуальні питання педіатрії, а саме своєчасної оцінки тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей та ефективності його лікування. Основні результати дослідження викладені у наукових публікаціях, впроваджені у практичну діяльність дитячих інфекційних стаціонарів, навчальну діяльність та наукову роботу підрозділів у закладах вищої медичної освіти. Ознаки порушення академічної доброчесності в роботі відсутні.

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

завідувач кафедри дитячих

інфекційних хвороб

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

доктор медичних наук, професор



Крамарьов С.О.

