

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професорки, завідувачки кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ

**Усачової Олени Віталіївни**

на дисертаційну роботу PhD -аспірантки кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України

**Прус (Гузь) Олени Валеріївни**

на тему: «**Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу**», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

### АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Актуальність обраної для дослідження теми є безперечною і полягає не лише в значному розповсюдженні інфекційного мононуклеозу серед дитячого населення, а й у можливості розгортання клінічної картини захворювання у різних напрямках: від дуже легких неускладнених форм, до тяжких із гіперзапальною реакцією і розвитком ускладнень і віддалених наслідків.

Первинна Епштейн-Барр вірусна інфекція частіше виникає в дитячому віці та перебігає або у формі мононуклеозу, або мало- та безсимптомно. Відомо, що Епштейн-Барр уражає епітеліальні клітини слизових оболонок дихальних шляхів і слинних залоз, тимусу та В-лімфоцити. Тривала персистенція вірусу в організмі людини та ураження клітин імунної системи спричиняє розвиток дисбалансу її функціонування, стає чинником імуноопосередкованих хвороб і онкогематологічних захворювань. Можливість розвитку загрозливих ускладнень (міокардит, полінейропатія, тромбоцитопатія) та генералізації процесу в імуноскомпрометованих дітей, небезпечні наслідки хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань (лімфоми, лейкоплакія, лімфогранулематоз) та автоімунних станів (системного червоного вовчаку, ревматоїдного артриту) спонукають вчених до вивчення цієї інфекційної хвороби. І роботу, яка розкриває особливості цих механізмів залежно від певних

факторів, а саме колонізації слизової оболонки різними бактеріальними збудниками, слід вітати.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Прус (Гузь) О.В., метою якої є удосконалення раннього прогнозування тяжкості клінічного перебігу та результатів (можливість розвитку загрозливих ускладнень) інфекційного мононуклеозу у дітей на основі вивчення клінічних проявів хвороби, встановлення мікробного пейзажу слизової оболонки носо- та ротоглотки, а також реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу хворих, є актуальною, має теоретичну та практичну значимість.

### ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Аспірант Прус (Гузь) О.В. була співвиконавцем НДР кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, виконаної у межах комплексної НДР кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету.

Здобувачем здійснено патентний пошук, відбір пацієнтів до груп спостереження, аналіз даних обстеження, статистичне опрацювання матеріалу та його узагальнення, підготовку доповідей і матеріалів до друку.

### СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ ТА НОВИЗНА

Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, відповідає вимогам. Зокрема, на етапі планування дослідження із застосуванням принципів та методів доказової медицини обгрунтовано необхідний обсяг спостереження – 184 пацієнтів дитячого віку, хворих на ІМ та 30 здорових дітей відповідно віку та статі. Мета та задачі дослідження відповідають темі роботи. Методи обстеження є сучасними та вдало підібраними відповідно меті та задачам. Всі дослідження проведені після отримання інформованої згоди батьків, або



опікунів. Висновки та наукові положення дисертаційної роботи витікають з проведеного автором всебічного аналізу матеріалів дослідження, є обґрунтованими та базуються на результатах вивчення клінічних проявів хвороби, встановлення мікробного пейзажу слизової оболонки носо- та ротоглотки, а також реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу хворих. Результати досліджень та висновки є достовірними, що підтверджено сучасними та адекватними статистичними методами аналізу. Підкреслюю різнобічність методів статистичної обробки матеріалу, які безперечно, дали змогу автору всебічно осмислити отримані результати та виділити фактори ризику! При ознайомленні з рукописом не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності.

Отже, роботу Прус (Гузь) О.В. виконано на сучасному методичному та методологічному рівнях відповідно вимогам до дисертаційних робіт, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

### НАУКОВА НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОТРИМАННИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що уперше автором визначено особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу залежно від бактеріальної колонізації носо- і ротоглотки, що далі може бути використано в практичній системі охорони здоров'я для раннього прогнозування перебігу захворювання. Було поглиблено знання імунопатогенетичних механізмів інфекційного мононуклеозу у дітей з різною бактеріальною колонізацією носо- і ротоглотки. Доведено різні імунологічні зміни клітинної та гуморальної ланок імунної системи, реакцію прозапальних цитокінів у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз в різні періоди захворювання, залежно від виду колонізації слизових ротоглотки.

## ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Автором практичній охороні здоров'я надано нові дані про особливості клінічного перебігу і результатів інфекційного мононуклеозу у дітей з наявністю різної бактеріальної флори носо- та ротоглотки, зміни лабораторних і імунних показників цих хворих в динаміці хвороби, що розширює діапазон знань лікаря практичної медицини, буде сприяти, через ранню діагностику та обґрунтоване лікування таких хворих, скороченню тривалості їх госпіталізації та покращенню якості життя. Практичній охороні здоров'я надано об'єктивні критерії прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей. Практичній медицині надано модель раннього прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу та його виходів у дітей, на підставі якої вже в дебюті хвороби з урахуванням даних бактеріологічного та клініко-імунологічного досліджень буде можливо з високою вірогідністю (80%) прогнозувати тяжкий варіант перебігу захворювання. Останнє дозволить своєчасно визначати обсяг терапевтичної тактики.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у лікувальну практику КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Харків, КНП «Дитяча міська поліклініка №1» м. Харків, КНП «Дитяча міська поліклініка №14» м. Харків.

## ПОВНОТА ОПРИЛЮДНЕННЯ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ ДИСЕРТАЦІЇ

За темою дисертаційної роботи опубліковано в 15 наукових працях, зокрема, 3 статті в іноземному виданні, 3 статті — у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України; отримано 2 патента на корисну модель та опубліковано 7 тез у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.



## БУДОВА І ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Текст дисертації викладено українською мовою на 159 сторінок машинописного тексту й складається зі вступу, шістьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. У роботі є 22 рисунка, 17 таблиць. Список використаної літератури складається з 137 джерел, з них 36 – кирилицею, 101 – латиницею.

В анотації у стислій формі наведені основні результати дослідження із акцентом на наукову новизну та практичне значення роботи. Анотація подана державною та англійською мовами, містить список публікацій за темою дослідження і за змістом відповідає дисертації.

У *вступі* дисертант висвітлює актуальність проблеми, формулює мету та завдання дослідження. Мета сформульована чітко. Задачі логічно витікають з мети. Також, автор відзначає зв'язок з плановими науково-дослідними роботами установи, особистий внесок у виконання роботи, наводить інформацію про апробацію результатів дослідження, кількість публікації та структуру дисертації.

*Розділ 1. «Огляд літератури».* Перший розділ містить три підрозділи. У першому автор подає інформацію о сучасних уявленнях про етіологію, патогенез, клінічну картину та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей. У другому підрозділі дисертант описав бактеріальну флору верхніх дихальних шляхів та її роль у формуванні клінічної картини інфекційних захворювань у дітей. В останньому - роль імунної системи у формуванні клінічної картини інфекційних захворювань у дітей.

У *«Літературному огляді»* найбільш цінним є обговорення відомих у літературі факторів впливу бактеріальної контамінації на перебіг вірусних інфекцій, зокрема ВЕБ. Також, наведення імунологічних змін при цьому процесі. Автор вдало демонструє протиріччя, які є у літературних джерелах щодо такого впливу, що й лягло в основу гіпотези роботи.

Слід зазначити, що у цьому розділі висвітлені актуальні питання сьогодення, які потребують подальшого вивчення. Опрацьовано достатню

кількість джерел вітчизняної та зарубіжної літератури, а саме понад 100 – надруковані впродовж останніх 10-ти років. Розділ закінчується резюме, в якому зазначені проблемні питання, які потребують вирішення.

В розділі 2 «*Об'єкт та методи дослідження*» автором описує клінічну характеристику обстежених дітей, критерії розподілу на досліджувані групи відповідно до бактеріальної флори носо- та ротоглотки і надає характеристику контрольної групи. Автором не виявлено значущих відмінностей між групами порівняння за статтю та віком. Також, наводяться критерії включення та виключення із дослідження, характеризовані лабораторні та статистичні методи дослідження. Суттєвих зауважень до розділу немає.

Розділ 3 присвячений аналізу клініко-лабораторних даних при інфекційному мононуклеозі у дітей з різною мікробної флорою носо- та ротоглотки. Автором показано, що клінічні прояви інфекційного мононуклеозу с одного боку, дуже типові, з іншого, мають особливості залежно від супутньої бактеріальної мікрофлори носо-та ротоглотки. Показано, що *Streptococcus mitis* в переважній більшості є сапрофітною мікрофлорою ротової порожнини, на протилеж до *Streptococcus pyogenes*, який є тригером тяжкого небезпечного перебігу ІМ.

Розділ 4 «*Характеристика клітинного і гуморального ланок імунітету у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо- і ротоглотки*» має два підрозділи в яких автор характеризує ознаки клітинного імунітету у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, та гуморального імунітету в гострому періоді та періоді реконвалесценції хвороби. В цьому розділі освітлено і науково продемонстровано, що у дітей в гострий період ІМ та в період реконвалесценції мають місце різні кількості маркерів поверхневих антигенів лімфоцитів залежно від бактеріальної флори, яка колонізує носо- і ротоглотку. Показано не аби який вплив піогенного стрептококу на В-лімфоцити.

В п'ятому розділ «*Характеристика інтерлейкінів (іл-1 $\beta$ , іл-4, ФНП) крові дітей хворих на інфекційний мононуклеоз при різних варіантах мікробного*



пейзажу слизової носо- та ротоглотки». дослідником виявлено, що в гострий період та період реконвалесценції ІМ спостерігається достовірно збільшення рівню ІЛ-1 $\beta$  та ФНПа у всіх дітей з ізольованою та в комбінації колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes*. В період реконвалесценції ІМ концентрації ІЛ-1 $\beta$  та ФНПа у них вище за значення здорових дітей. У дітей, хворих на ІМ, в гострий період захворювання та період реконвалесценції ІМ не визначено достовірних відмінностей концентрації ІЛ-4 між групами спостереження, окрім тенденції до збільшення максимальних значень у дітей з *Streptococcus pyogenes* ізольовано та в комбінації. В період реконвалесценції ІМ концентрація ІЛ-4 крові набуває значень здорових дітей.

Важливим є те, що автором встановлено суттєву роль піогенного стрептококу, як колонізацію рото- та носоглотки, серед факторів тяжкого та небезпечного перебігу ІМ. Авторка показала, що на фоні колонізації ротоглотки цим збудником посилюється запальний напрямок патогенезу ІМ (зростання ІЛ-1 та ФНП) та імунозалежний (CD-22).

*Шостий розділ «Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу»* присвячено підсумку отриманих результатів, дисертант цілком аргументовано аналізує дані, після чого, наводить алгоритм прогнозування перебігу хвороби. Цінним для практичного використання є розробка скороченого шаблону прогнозування перебігу ІМ, який легко може бути впроваджений у роботу різних ЛПЗ:

Родзинкою роботи є результати ретроспективного аналізу 78 хворих на ІМ, який підтвердив вплив стрептококу на триваліше збереження симптомів.

Автором обґрунтовано формулює теоретичне підґрунтя удосконалення терапевтичних заходів.

*Розділ «Узагальнення та обговорення отриманих результатів»* написаний класично: авторка порівнює отримані під час дослідження результати із сучасними науковими даними, обґрунтовує загальну концепцію роботи та подає вірогідні причини виявлених змін.

*Висновки* дисертації чітко сформульовані та відповідають поставленим завданням. *Практичні рекомендації* є важливими та такими, що можуть бути використані у медичних закладах.

Таким чином, представлена дисертація Прус (Гузь) Олени Валеріївни побудована за класичною схемою, зміст та основні складові рукопису відповідають існуючим вимогам до дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії, результати наведено та обговорено грамотно та аргументовано. В цілому дисертація є завершеною науковою працею, яка є актуальною, має наукову новизну та практичну цінність.

**Разом з тим, є незначні зауваження, які не знижують наукову та практичну цінність роботи:**

1. На мою думку недоцільним є використання терміну «агравация клінічних симптомів» у випадку їх більшої виразності у групі спостереження.
2. Бажаним було б додати до рисунків у розділах 4 та 5 маркер достовірності виявлених відмінностей. Це додало б наглядності у викладеному матеріалі.
3. Слід розширити впровадження отриманих результатів на інші регіони України.

**В плані наукової дискусії хотілося б отримати відповідь на наступні питання:**

1. Чому для дослідження Ви обрали вікову категорію 3-9 років?
2. Чим пояснюється вибір саме цих маркерів лімфоцитів (CD<sub>3</sub>; CD<sub>4</sub>; CD<sub>8</sub>; CD<sub>22</sub>)?
3. Чому саме рівень обраних цитокінів Ви вивчали?
4. Як Ви плануєте розширити регіон впровадження отриманих результатів?

## **ВИСНОВОК**

На підставі проведеного аналізу дисертаційної роботи Олени Валеріївни Прус (Гузь) на тему: «Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної



відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу», вважаю, що робота є завершеним науковим дослідженням в результаті якого отримані нові дані і вирішено актуальне та сучасне наукове завдання стосовно проблеми сучасної педіатрії – покращення діагностики прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки.

За рівнем актуальності теми, обґрунтування наукових положень роботи, новизною та практичною значущістю висновків і рекомендацій, новизною та значенням для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів дисертаційна робота Олени Валеріївни Прус (Гузь) відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019, № 607 від 15.07.2020) щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 228 «Педіатрія».

Завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб  
Запорізького державного медичного університету  
МОЗ України.

доктор медичних наук, професор



електронний підпис — О.В. Усачова

ПІДТВЕРДЖУЮ  
відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету

02 20 22 р. Підпис *О.В. Усачова*  
О.В. Усачова