

## ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата медичних наук, доцента кафедри педіатрії №2 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України Ржевської Ольги Олександрівни на дисертаційну роботу аспірантки кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України Прус Олени Валеріївни *«Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу»*, що подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

Актуальність дослідження не викликає сумніву, оскільки визначається повсюдним зростанням захворюваності на інфекційний мононуклеоз (ІМ), а також певною складністю його диференціальної діагностики з низкою лімфопроліферативних, онкогематологічних захворювань та ВІЛ-інфекцією. Не зважаючи на велику кількість наукових робіт, присвячених ІМ у дітей, існують суперечливі відомості щодо можливого впливу мікрофлори слизової оболонки носо- та ротоглотки хворого на формування загальної картини клінічних проявів ІМ. Бракує цілісного уявлення щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку ІМ, не вивчено формування різних варіантів перебігу та виходів зазначеного захворювання залежно від складу мікрофлори носо- і ротоглотки, а також від реакції гуморальної та клітинної ланок імунної системи хворих дітей.

Отже, удосконалення раннього прогнозування варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу у дітей на підставі

вивчення клінічних проявів хвороби, встановлення мікробного пейзажу слизової оболонки носо- та ротоглотки, а також реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу хворих є актуальним і має важливу теоретичну та практичну значущість.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у межах комплексної НДР кафедр педіатричного профілю ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0118U000925).

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертаційної роботи забезпечені достатнім обсягом клінічного матеріалу (в дослідженні задіяно 184 дитини у 5-ти групах спостереження та 30 пацієнтів контрольної групи), застосуванням сучасних високоінформативних методів дослідження. Отримані результати було ретельно проаналізовано, опрацьовано сучасними методами статистичного аналізу, достовірність отриманих даних не викликає жодних сумнівів. Все вищезначене забезпечує послідовний та системний підхід до досягнення мети і вирішення завдань дисертації, а також забезпечує отримання достовірних даних. Дисертаційна робота виконана на належному методичному та методологічному рівні. Наукові положення й висновки є достовірними та знайшли відображення у практичних рекомендаціях.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у поглибленні знань щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку ІМ у дітей з різною бактеріальною флорою у носо- і ротоглотці.

Уперше визначено особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу залежно від бактеріального пейзажу носо- і ротоглотки.

Доведено різні імунологічні зміни клітинної та гуморальної ланок імунітету, реакцію прозапальних цитокінів у хворих на ІМ дітей у гострий період захворювання та у період реконвалесценції.



Доповнено наукові дані щодо імунологічних змін клітинної та гуморальної ланок імунітету, реакції прозапальних цитокінів у дітей, хворих на ІМ, залежно від бактеріального пейзажу носо- і ротоглотки.

Уперше визначено прогностичні показники перебігу інфекційного мононуклеозу залежно від складу мікробного пейзажу носо- та ротоглотки та запропоновано модель раннього прогнозування тяжкого перебігу інфекційного мононуклеозу.

Визначено раннє прогнозування результатів у період одужання від ІМ залежно від виявленої мікробної флори у носо- та ротоглотці хворих дітей.

Отримані дані дозволили теоретично обґрунтувати напрямки вдосконалення терапії дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, з колонізацією їх слизової оболонки носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes*.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 деклараційними патентами України на корисні моделі.

Практичне значення результатів дослідження полягає в обґрунтуванні, розробці та впровадженні в систему надання медичної допомоги дітям: об'єктивних критеріїв прогнозування перебігу ІМ у дітей; визначення особливостей патогенезу патологічного процесу, порушень клітинної та гуморальної ланки імунної відповіді, цитокінового реагування при ІМ у дітей; моделі раннього прогнозування перебігу ІМ та його результатів у дітей, на підставі якої в дебюті хвороби з урахуванням результатів бактеріологічного та клініко-імунологічних даних досліджень буде можливо з високою вірогідністю (80%) прогнозувати тяжкий варіант перебігу захворювання; визначення особливостей клінічного перебігу ІМ у дітей з колонізацією слизової носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *E.coli*, змін лабораторних і імунних показників цих хворих у динаміці хвороби, що сприяє ранній діагностиці та обґрунтованому лікуванню таких хворих, скорочує строки їх госпіталізації та покращує якість їх життя.



Побудова та зміст дисертації. Рукопис викладено українською мовою на 159 сторінках машинопису й складається зі вступу, аналітичного огляду літератури та розділу, у якому наведено матеріали і методи, а також чотирьох розділів з результатами власних досліджень, розділу з обговоренням та узагальненням результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 137 найменувань (36 кирилицею та 101 латиницею); дисертація ілюстрована 22 рисунками, 16 таблицями.

У вступі здобувачем логічно обгрунтовано актуальність дослідження, його основні напрямки, сформульовано мету і завдання дисертаційної роботи, наведені необхідні узагальнюючі дані щодо новизни, практичної значимості, безпосередньої участі здобувача у виконанні клінічних та інших досліджень тощо. Вступ складено відповідно до існуючих вимог щодо оформлення зазначеної структурної частини дисертації. Зауваження відсутні.

У першому розділі (огляд літератури) виконано аналіз сучасного стану проблеми та висвітлено досвід аналогічних досліджень. Цей розділ викладений на 22 сторінках машинопису, складається з 3-х підрозділів. Принципових зауважень по розділу немає.

У другому розділі «Об'єкт та методи дослідження» (всього сторінок – 5, таблиць – 1, рисунків – 1) наведені дані щодо кількості обстежених дітей, проведено розподіл дітей залежно від віку та статі дітей, тяжкості перебігу ІМ (2 когорти), складу виявленої бактеріальної мікрофлори носо- та ротоглотки (5 досліджуваних та 1 контрольна група). Наведено методи дослідження (клінічні, параклінічні, бактеріологічні, імуноферментні, вірусологічні, метод імунофенотипування). Досить детально описано методи статистичного аналізу, зазначимо, що виклад статистичних методів можна було надати у більш лаконічній формі. Здобувачем для досягнення мети дисертації було передбачено здійснення дослідження за планом, який



складався з 7-ми етапів, що дозволило системно та послідовно виконувати поставлені у роботі завдання. Суттєвих зауважень до розділу немає.

У третьому розділі «Клініко-імунологічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з різною мікробною флорою носо- і ротоглотки» (всього сторінок – 25, таблиць – 12, рисунків – 3) викладено результати детального аналізу найбільш притаманних клінічних проявів ІМ та тривалості госпіталізації дітей залежно від груп спостережень та від наявності у носо- і ротоглотці дитини *Streptococcus pyogenes* (у вигляді ізольованої чи мікст-колонізації). Автором проведено порівняння показників загального аналізу крові (АЗК) серед дітей усіх груп спостереження у гострий період ІМ та докладне вивчення загальної реактивності організму дитини за даними АЗК під час гострої фази ІМ та у період реконвалесценції у кожній групі спостереження та у дітей з колонізацією *Streptococcus pyogenes* та без нього.

У четвертому розділі «Характеристика клітинної і гуморальної ланок імунітету у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо- і ротоглотки» (всього сторінок — 25, рисунків - 12) здобувачем викладено дані аналізу функціонування клітинної (фенотипування лімфоцитів за поверхневими маркерами CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD22+) і гуморальної (IgA, IgM, IgG) ланок імунітету у дітей у гострий період ІМ та у період реконвалесценції по групах спостереження та у порівнянні із групою контролю.

У п'ятому розділі «Характеристика інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНПа) крові дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо- та ротоглотки» (всього сторінок — 9, рисунків - 6) здобувачем із застосуванням графічного та багатofакторного аналізу Kruskal-Wallis викладено результати обґрунтованої оцінки змін концентрації інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНПа) у крові дітей залежно від



мікробного пейзажу носо- і ротоглотки у дітей у гострий період ІМ та у період реконвалесценції по групах спостереження та у порівнянні із групою контролю.

У шостому розділі «Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу» (всього сторінок – 14, таблиць – 3) за допомогою багатофакторного регресійного логістичного аналізу автором виділено предиктори та створено модель раннього прогнозування тяжкого перебігу ІМ у дітей при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо- і ротоглотки. Здобувачем докладно описане теоретичне обґрунтування можливих шляхів удосконалення терапії хворих на ІМ дітей залежно від варіантів перебігу захворювання.

Узагальнення та обговорення результатів, які оформлено у вигляді окремого структурного розділу дисертації, сконцентрували в собі основні положення наукового дослідження, повністю відповідають поставленим цілям і завданням та логічно завершуються обґрунтованими висновками і практичними рекомендаціями.

Висновки дисертаційної роботи загальною кількістю п'ять – аргументовані, стислі, є результатом обробки фактичного матеріалу, підкреслюють як клінічне значення роботи, так і новизну отриманих результатів та відповідають меті й завданням дослідження.

Результати дослідження дозволили здобувачеві сформулювати чотири практичні рекомендації, які мають конкретний характер, є ясними, обґрунтованими і легко виконуються в умовах лікувально-профілактичних закладів; впроваджені у лікувальну практику КНП «Дитяча міська поліклініка №1» ХМР, КНП «Дитяча міська поліклініка № 14» ХМР, КРП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня».

Список використаних джерел фахової літератури складено відповідно до сучасних вимог і стандартів оформлення, містить переважно нові джерела



літератури.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях. Основні положення дисертації опубліковано у 15 наукових працях, зокрема, 3 статті в іноземних журналах (з них 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus), 3 статті — у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України. Отримано 2 патенти на корисну модель та опубліковано 7 тез у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій в Україні та за кодоном.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації були предметом доповідей та обговорень на: III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» (Чернівці, 6–8 квітня 2016); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16–17 січня 2017); вісімнадцятій національній конференції для лікарів загальної практики та педіатрів з міжнародною участю (Болгарія, Софія, 19–21 травня 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина» (Київ, 19 жовтня 2017).

Оцінка мови та стилю дисертації. Дисертація викладена на 159 сторінках, українською мовою із застосуванням формально-логічного способу подання дослідницьких даних. Рубрикація тексту відповідає логічно-структурній побудові дисертації. Синтаксична побудова характеризується складною аргументацією з чіткими взаємозв'язками. Стилiстична побудова тексту, особливо розділів власних досліджень, характеризується точністю змісту, ясністю та чіткістю викладення отриманих здобувачем результатів.

**Зауваження та запитання.** У рецензованій дисертаційній роботі є окремі недоліки — орфографічні помилки (переважно технічного характеру), слова, запозичені з російської мови, робота (розділ 3) дещо перенасичена

таблицями.

В цілому, наведені зауваження не впливають на наукову та практичну цінність виконаної дисертаційної роботи та не знижують загальної позитивної оцінки рецензованого рукопису дисертації.

У контексті наукової дискусії за матеріалами рецензованого рукопису доцільно обговорити окремі питання:

1. У огляді літератури Ви згадуєте про суперечність думок різних авторів з приводу вірусної чи бактеріальної природи тонзиліту при інфекційному мононуклеозі у дітей. Як Ви вважаєте, розвиток гострого тонзиліту при ІМ у дітей обумовлений виключно ВЕБ чи додатковим зараженням хворого на бактеріальні агенти?

2. У п'ятому розділі дисертації Ви оцінюєте зміни інтерлейкінів крові дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо- та ротоглотки. Чому з метою оцінки цитокінової реакції хворих з ІМ Ви обрали саме ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНП $\alpha$ ?

3. На Ваш погляд, чи можуть отримані Вами дані використовуватися як прогностичні критерії несприятливих результатів ІМ, зокрема виникнення онкогематологічної патології?

Відповідність виконаної дисертації паспорту спеціальності. Виконане дослідження у повні мірі відповідає преамбулі та базовим напрямкам паспорту наукової спеціальності 228 «Педіатрія».

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Прус Олени Валеріївни на тему: «Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційної науковою роботою, в якій міститься нове рішення актуальної наукової проблеми сучасної педіатрії – покращення ефективності прогнозування перебігу інфекційного



мононуклеозу у дітей при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки.

За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів, теоретичною і практичною значимістю та рівнем впровадження результатів кваліфікаційна наукова праця «Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу» 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 Прус Олена Валеріївна заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

доцент кафедри педіатрії №2  
Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна МОН України,  
кандидат медичних наук



О. О. Ржевська