

Рецензія

на дисертаційну роботу

на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», аспірантки кафедри інфекційних хвороб Державного некомерційного товариства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

ІВАНЧЕНКО Наталії Олександрівни

«Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості кашлюку у дорослих»

Актуальність теми.

Кашлюк є гострим інфекційним захворюванням, яке уражає переважно респіраторний тракт та зумовлюється *Bordetella pertussis* — грамнегативним мікроорганізмом із вираженим патогенним потенціалом. Захворювання характеризується розвитком специфічного клінічного перебігу, що формується внаслідок дії комплексу факторів вірулентності збудника, зокрема токсинів та адгезивних молекул, які порушують функціонування війчастого епітелію, впливають на імунну відповідь та регуляцію запальних процесів на клітинному і тканинному рівнях. У довакцинальний період кашлюк належав до провідних причин захворюваності та смертності серед дітей раннього віку, особливо немовлят першого року життя. Запровадження масової імунопрофілактики в другій половині ХХ століття стало одним із найвагоміших досягнень профілактичної медицини та призвело до істотного зниження показників захворюваності й летальності як у світі, так і в Україні. Однак, попри значні успіхи вакцинації, кашлюк і надалі залишається актуальною глобальною медико-соціальною проблемою. Актуальність кашлюка на сучасному етапі зумовлена низкою факторів. За даними сучасних епідеміологічних досліджень, у країнах Північної Америки та Європи, Азії відзначається циклічне та стійке зростання захворюваності, включно з добре вакцинованими популяціями. За висновками сучасних досліджень, ця тенденція пов'язана зі зниженням тривалості поствакцинального імунітету після застосування ацелюлярних вакцин, змінами антигенної структури *Bordetella pertussis*, а також із накопиченням прошарку сприйнятливих осіб, в першу чергу підлітків і дорослих, які часто є джерелом інфекції для немовлят.

Додатковим чинником зростання захворюваності в останні роки вважають наслідки пандемії COVID-19, зокрема порушення рутинних програм імунізації, зниження звертання за профілактичною допомогою, а також поступовим згасанням поствакцинального імунітету після застосування ацелюлярних вакцин.

Сучасні публікації американських та європейських авторів підкреслюють, що кашлюк дедалі частіше перебігає у стертому або атиповому вигляді в

підлітків і дорослих, що ускладнює своєчасну діагностику та сприяє прихованій циркуляції збудника в популяції.

Тривалий час кашлюк традиційно вважався переважно «дитячою» інфекцією. Однак реєстрація випадків захворювання у дітей раннього віку за відсутності контактів із хворими дітьми свідчить про наявність не діагностованих форм кашлюку серед дорослих. При цьому у дорослих захворювання нерідко перебігає під маскою тривалого сухого кашлю та помилково трактується як загострення хронічного бронхіту, кашель курця, алергічні захворювання або побічна дія окремих лікарських засобів. А за результатами обстеження батьків дітей, хворих на кашлюк, у значної частки випадків виявляється *Bordetella pertussis* методом полімеразної ланцюгової реакції.

Своєчасна діагностика кашлюка у дорослих залишається складною та недостатньо вирішеною проблемою. Це зумовлено відсутністю типових клінічних проявів захворювання, таких як репризи та класичний нападоподібний кашель, унаслідок чого бактеріологічні та молекулярно-генетичні методи діагностики часто застосовуються на пізніх стадіях хвороби та мають обмежену діагностичну цінність. Водночас недостатня настороженість лікарів щодо кашлюка у дорослих сприяє гіподіагностиці та подальшому поширенню інфекції.

Особливої актуальності проблема кашлюка набула у 2024 році, коли у багатьох країнах світу, зокрема у Франції, Фінляндії, Китаї та інших країнах Європи були зареєстровані масштабні епідемічні підйоми захворюваності. В Україні у 2024 році також спостерігався значний ріст захворюваності на кашлюк, що значною мірою було пов'язано зі зниженням охоплення профілактичними щепленнями в період пандемії COVID-19 та в умовах воєнного стану.

Окреме занепокоєння викликає поява та поширення макролідорезистентних штамів *Bordetella pertussis*. У літературних джерелах країн Азії, Європи та Америки дедалі частіше повідомляється про випадки резистентності збудника до даної групи антибактеріальних препаратів. Поява макролідорезистентних штамів суттєво ускладнює лікування та профілактику захворювання, що обумовлює необхідність постійного мікробіологічного моніторингу, удосконалення лабораторної діагностики та раціонального застосування антибактеріальної терапії.

Таким чином, кашлюк у XXI столітті залишається вагомою проблемою громадського здоров'я, що потребує постійного епідеміологічного нагляду. Зростання захворюваності серед дорослого населення, труднощі своєчасної діагностики, поширення атипичних форм хвороби та поява антибіотикорезистентних штамів *Bordetella pertussis* обумовлюють високу актуальність проблеми удосконалення діагностики, лікування та профілактики кашлюка у дорослих. Саме тому на підставі сучасних наукових даних щодо

епідеміологічних, клінічних та імунологічних особливостей кашлюка була виконана дана науково-дослідна робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Тема дисертаційної роботи є фрагментом планової комплексної НДР кафедри інфекційних хвороб ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького» МОЗ України «Епідеміологічні та клініко-патогенетичні аспекти актуальних бактеріальних та вірусних інфекційних хвороб та оптимізація лікування» (№ держреєстрації 0122U201991).

Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій.

Вперше в Україні комплексно вивчено перебіг кашлюка у дорослих, представлено різноманіття клінічних проявів кашлюку у дорослих. Проведено оцінку напруженості імунітету до кашлюка серед дорослого населення у 2016, 2021 та 2025 роках.

Вперше в Україні запропоновано прогнозування тяжкості перебігу кашлюка у дорослих за результатами аналізу лімфоцитарного профілю периферичної крові. Вперше проведено аналіз випадків встановленого діагнозу «Кашлюк» у Львівській області за результатами бази даних електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ), наданої Національною службою охорони здоров'я України та проведено порівняння з даними державної статистичної звітності Ф-1 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні хвороби» (місячна) та Форма -2 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні хвороби» (річна). Проведено картографування та аналіз захворюваності на кашлюк в розрізі територіальних громад Львівської області за період 2020-2024 роки.

Запропоновані заходи для стабілізації епідситуації щодо кашлюка у Львівській області в період найвищого підйому, до виконання яких залучена мультидисциплінарна команда: заклади охорони здоров'я, освіти та науки, органи влади та місцевого самоврядування, громадські організації.

Практичне значення результатів дослідження.

Результати досліджень мають важливе практичне значення, адже було удосконалено діагностичний алгоритм кашлюка у дорослих. Результати роботи можуть бути використані для прогнозування перебігу кашлюку у дорослих, підвищення ефективності лікування. Доведено необхідність проведення серомоніторингу дорослого населення з метою прогнозування перебігу епідпроцесу та своєчасного впровадження політик, щодо недопущення ускладнення епідемічної ситуації. Розроблені рекомендації щодо включення до комплексного лікування кашлюка у дорослих інгаляційного кортикостероїду (будесонід). З метою оцінки реального тягара кашлюка є необхідність у

вдосконаленні статистичної звітності та приведення у відповідність даних ЕСОЗ та Ф-1 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні хвороби».

Результати досліджень впроваджені у практику роботи закладів охорони здоров'я України, а саме: у інфекційному відділенні КНП ЗМР «Золочівська центральна районна лікарня», у КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», у інфекційному відділенні КНП ХМР «Хмельницька обласна інфекційна клінічна лікарня», у КНП ОМР «Одеська міська клінічна інфекційна лікарня».

Обґрунтованість і достовірність наукових результатів.

Дослідження проведено на належному науково-методичному рівні та відповідає сучасним вимогам, які визначені МОН України щодо проведення клінічних досліджень. Результати дослідження базуються на достатній кількості спостережень - ретроспективний етап дослідження охоплював аналіз захворюваності на кашлюк у Львівській області за період 2005–2025 років. Джерелом інформації слугували матеріали державної статистичної звітності форми №1 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні хвороби» та епідкарти пацієнтів з кашлюком. На основі зазначених даних проведено оцінку динаміки епідемічного процесу, визначено основні тенденції захворюваності, сезонні коливання, розподіл за віком. За результатом аналізу бази даних УкрВак – 08 проаналізовано охоплення профілактичними щепленнями контингенту, що підлягає імунізації. Також було проаналізовано 691 медичну карту стаціонарних хворих пацієнтів з кашлюком Ф 003/о, що перебували на лікуванні в КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня за період 2005–2018 роки.

Авторка звернула увагу на важливу проблему епідеміологічних аспектів зростання захворюваності на кашлюк, еволюцію структури збудника та клініко-імунологічні особливості перебігу хвороби у дорослих.

Важливою ланкою роботи є оцінка функції зовнішнього дихання у хворих на кашлюк за допомогою спірометрії та порівняння отриманих результатів з групою пацієнтів із ХОЗЛ, що дозволило визначити специфічні особливості порушень дихальної функції при кашлюку. Проведено комплексну оцінку гуморального імунітету, лімфоцитарного профілю крові дорослих пацієнтів, хворих на кашлюк.

Вагомою складовою даного дослідження є оцінка ефективності інгаляційного кортикостероїду (будесонід) у комплексному лікуванні кашлюка у дорослих. Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування інгаляційних кортикостероїдів у дорослих пацієнтів із середньо-важким та важким перебігом кашлюка в умовах стаціонару.

Статистичні методи обробки отриманих результатів дослідження є сучасними та відповідають задачам, об'єму та характеру розподілу даних у вибірках.

Таким чином, об'єм клінічного матеріалу, їх характер та методи аналізу дозволяють вважати результати, отримані дисертантом, вірогідними. Наукові положення і висновки, що сформульовані в дисертації, є адекватними до поставлених завдань, логічно витікають з одержаних результатів дослідження і достатньо обґрунтовані.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена на 219 сторінках, проілюстрована 30 таблицями, 22 рисунками. Наукова праця складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури складається з 163 джерел латиницею. Робота містить 5 додатків.

У **вступі**, викладеному на 7 сторінках, чітко обґрунтовано актуальність проблеми, визначено мету та завдання роботи, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів. Вказані особистий внесок здобувача, зв'язок дисертації з науковими програмами, апробація результатів дисертації та інформація про публікації.

Перший розділ є ґрунтовним аналізом сучасних літературних джерел (в тому числі англомовних), що висвітлюють актуальні дані, пов'язані з етіологією, епідеміологією та патогенезом кашлюка в дітей та дорослих, клінічними особливостями перебігу та стадійністю захворювання. В даному розділі описано найсучасніші методи лабораторної діагностики кашлюка та застосування нових методів імунізації проти кашлюка, особливості перебігу кашлюка в дорослих, сучасні підходи до лікування даної хвороби.

У **другому розділі** автором наведено використані матеріали та методи досліджень із обґрунтуванням доцільності їх застосування. Дизайн дослідження сучасний, розподіл дітей на клінічні групи проведено вірно, застосовані методи дослідження є сучасними і відповідають завданням роботи. Вибір статистичних методів аналізу результатів обґрунтований відповідно до мети та характеру вибірки. Дослідження було проведено з врахуванням принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH, ICH, згідно з біоетичними нормами.

Розділ 3 дисертаційної роботи викладений на 24 сторінках і складається з двох підрозділів, присвячених детальному епідеміологічному аналізу захворюваності на кашлюк за період 2005-2025 роки та характеристиці вжитих заходів щодо запобігання поширення випадків хвороби у Львівській області.

Розділ 4 дисертації викладений на 15 сторінках і складається з п'яти підрозділів. Містить опис клініко-лабораторного вивчення перебігу кашлюка серед госпіталізованих пацієнтів. В розділі проаналізовано проблему диференційної діагностики кашлю у дорослих пацієнтів з кашлюком, характерні

клінічні ознаки, важкість перебігу кашлюка з врахуванням вікових аспектів хворих.

У розділі 5 дисертації авторка подає результати комплексної оцінки гуморального імунітету, лімфоцитарного профілю крові та функції зовнішнього дихання у дорослих пацієнтів з кашлюком. Підрозділи викладені на 33 сторінках, містять відомості про результати імунологічного моніторингу дорослого населення Львівщини щодо кашлюка, напруженість протикашлюкового імунітету у дорослого населення залежно від вікових груп, статі, місця проживання. Представлені наукові дані дослідження лімфоцитарного профілю периферичної крові у дорослих, хворих на кашлюк, залежно від статі, віку, тяжкості кашлю. Кореляційний аналіз показав наявність значущих взаємозв'язків між показниками лімфоцитарного профілю та тяжкістю клінічних проявів захворювання. Порівняльний аналіз показників спірографії у чоловіків та жінок із кашлюком і ХОЗЛ дозволив виявити низку гендерних особливостей формування вентиляційних порушень.

У розділі 6 дисертації проаналізована ефективність використання інгаляційних кортикостероїдів (будесоніду) при лікуванні хворих на середньо-важкі та важкі форми кашлюка.

У розділі 7 дисертації авторкою обговорено, проаналізовано та узагальнено отримані результати.

Висновки і практичні рекомендації обґрунтовані та підтверджені результатами проведених досліджень та повністю відповідають поставленій меті і завданням дисертаційної роботи. **Практичні рекомендації** надані лаконічно та містять опис методик, які розроблені дисертанткою.

Повнота оприлюднення та публікації результатів дисертації.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, з них 8 статей: дві – у наукових виданнях, що індексуються у міжнародних наукометричних базах даних Scopus, (Q3); 6 – у виданнях, що входять до переліку фахових видань України, (4 з яких одноосібно); 1 розділ у колективній монографії (Люблін, Польща); 2 розділи у колективній монографії (Львів, Україна); 11 тез доповідей у матеріалах конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій. Опубліковано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача.

Дисертація представляє собою самостійне наукове дослідження автора. Дисертанткою проведено літературний пошук та аналіз літератури, як української так і зарубіжної, за темою дослідження. Опрацьовано державну статистичну звітність Ф-1 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні хвороби» (місячна) та Форма-2 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні хвороби» (річна) за період 2005-2025 роки. Опрацьовано базу даних ЕСОЗ за період 2020-2025 роки. Проведено ретроспективний аналіз 691 медичних карт стаціонарних

хворих Ф 003/о пацієнтів із кашлюком за період 2005–2018 рр, що перебували на лікуванні в КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня». Крім того опрацьовано 75 медичних амбулаторних карт Ф-025/р, а також 411 Ф-025/р в закладах охорони здоров'я Львівської області за період 2019 - 2024 рр. Аспіранткою підібрано пацієнтів для наукового дослідження, організовано збір сироваток крові для проведення імунологічних досліджень. Проведено особисто спостереження та лікування 39 пацієнтів.

Дисертантом здійснена статистична обробка інформації, оцінка, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, зроблені висновки і рекомендації, підготовлено рукопис дисертації, організовано впровадження одержаних результатів у закладах охорони здоров'я комунальної форми власності.

Основні наукові результати висвітлено в дисертаційній роботі, фахових публікаціях та доповідях на наукових конференціях.

Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Первинна експертиза на наявність плагіату у роботі була проведена із застосуванням відповідного програмного забезпечення і засвідчила оригінальність тексту. Порушень принципів академічної доброчесності, академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації не виявлено. Текст наданих матеріалів дисертації є оригінальним.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та визначеним вимогам МОН України до дисертаційних робіт.

Зауваження та запитання. Дисертація оформлена згідно з вимогами. Загальне враження від дисертаційної роботи є позитивним, проте слід відзначити декілька зауважень: в тексті дисертаційної роботи зустрічаються громіздкі складно підрядні речення та окремі стилістичні помилки. Вищевказані зауваження не є принциповими та жодним чином не впливають на позитивне враження від виконаної автором роботи.

Питання.

1. У зв'язку зі зміною антигенної структури збудника та поширенням антибіотикорезистентних штамів *Bordetella pertussis*, чи доцільно було б повернутися до використання повноклітинних вакцин проти кашлюку?
2. Чи були у Вас під спостереженням пацієнти з ХОЗЛ, хворі на кашлюк, як довго у них тривав період реконвалесценції?
3. Чи вважаєте Ви доцільним системне використання глюкокортикостероїдів при тяжкому перебігу кашлюку в дорослих?

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

За результатами аналізу дисертаційної роботи Іванченко Наталії Олександрівни на тему «Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості кашлюку у дорослих», публікацій в наукових виданнях, в яких висвітлені її положення, можна зробити висновок, що за актуальністю, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, практичним значенням, обґрунтованістю наукових положень та висновків, вона відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки України № 40 від 12.01.2017 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 із змінами та доповненнями, а її автор Іванченко Наталія Олександрівна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент,

к.мед.н., доцент,

завідувач

кафедри фтизіатрії і пульмонології

Державного некомерційного товариства

«Львівський національний медичний

університет імені Данила Галицького»

Підпис



Христина ВОЛЬНИЦЬКА

ЗАСВІДЧУЮ

Учений секретар

«Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

