

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»

Офіційного рецензента д.мед.н., професора кафедри клінічної імунології та
алергології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького» **Світлани ЗУБЧЕНКО**

Актуальність теми. Актуальність проведеного дослідження зумовлена зростанням захворюваності на кашлюк упродовж останнього десятиріччя як в Україні, так і у світі. Значна частка припадає на підлітків і дорослих, тоді як офіційна статистика часто не відображає реальний рівень поширеності кашлюку. Дані Центрів контролю та профілактики США та Європи свідчать про зміну вікової структури захворюваності зі зростанням частки осіб старших вікових груп, що насамперед пов'язано зі згасанням поствакцинального та постінфекційного імунітету.

Традиційно кашлюк розглядається як дитяча інфекція, однак висока контагіозність (70–100 %) і тривале виділення збудника (до 7 тижнів за відсутності антибіотикотерапії) визначають значну роль дорослих як джерела інфекції для дітей та підлітків що зумовлено обмеженою тривалістю імунітету після перенесеної інфекції або вакцинації (у середньому 4–12 років).

Патогенез кашлюку є складним і зумовлений багатокomпонентною дією факторів вірулентності *Bordetella pertussis*. Провідну роль відіграють адгезини та токсини, які забезпечують колонізацію респіраторного епітелію, ушкодження тканин і модифікацію імунної відповіді. До основних адгезивних факторів належать філаментозний гемаглютинін (FHA), пертактин (PRN) та фімбріальні білки (Fim2, Fim3). Ключове значення має кашлюковий токсин, який спричиняє системні та імунологічні порушення, зокрема лімфоцитоз, інгібування фагоцитозу та зміни судинного тонуусу.

Клінічний перебіг кашлюку у дорослих має певні особливості. Катаральний період, коли пацієнт є найбільш контагіозним, часто маскується під гостру респіраторну вірусну інфекцію.

У пароксизмальній стадії у дорослих формується тривалий нападоподібний кашель, який може тривати 6–8 тижнів і більше. На відміну від дітей раннього віку, класичний реприз спостерігається нечасто, що призводить до зменшення обсягів підозри на кашлюк, специфічного лабораторного обстеження на кашлюк та встановлення діагнозів інших хвороб, що перебігають з тривалим кашлем.

Епідеміологічне значення недіагностованих випадків кашлюку серед дорослих полягає в зростанні ризику інфікування дітей, які не досягли віку вакцинації або не завершили курс імунізації. Найбільш тяжкий перебіг і найвищі показники летальності спостерігаються у дітей першого року життя, особливо у віці до 6 місяців.

Таким чином, проблема кашлюку серед дорослого населення залишається актуальною та недостатньо вирішеною. Це зумовлює необхідність подальших досліджень, спрямованих на вдосконалення своєчасної діагностики, лікування та профілактики захворювання, зокрема впровадження програм ревакцинації дорослих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Державного некомерційного товариства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України «Епідеміологічні та клініко-патогенетичні аспекти актуальних бактеріальних та вірусних інфекційних хвороб та оптимізація лікування.» (№ держреєстрації 0122U201991) і є фрагментом планової НДР кафедри.

Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій.

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

Вперше запропоновано прогнозування тяжкості перебігу кашлюку 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». Проведено картографування та аналіз захворюваності на кашлюк в розрізі територіальних громад Львівської області за період 2020-2024 роки.

Для забезпечення виконання статті 5 Закону України «Про систему громадського здоров'я, запропоновані заходи для стабілізації епідситуації щодо кашлюку у Львівській області в період епідемічного підйому кашлюку, до виконання яких залучені 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 кашлюку 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 кашлюку у дорослих інгаляційних кортикостероїдів (будесонід). З метою оцінки реального тягаря кашлюку 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 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. Робота виконана на значному клінічному матеріалі, що охоплює ретроспективне дослідження шляхом аналізу 691 медичної карти пацієнтів віком від 1 міс. до 75 років (усіх вікових груп), госпіталізованих із діагнозом «Кашлюк» у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні впродовж 2005–2018 років. Такий обсяг вибірки забезпечує достатню репрезентативність і дозволяє зробити обґрунтовані висновки щодо динаміки епідемічного процесу, вікових особливостей перебігу захворювання та змін імунного статусу населення. Важливою перевагою дослідження є поєднання ретроспективного аналізу з результатами серологічного моніторингу у різні часові періоди (2016, 2021, 2025 роки), що дає змогу оцінити не лише статичні показники, а й тенденції їх змін.

У ретроспективному аналізі (2005-2018рр.) встановлено, що тяжкий перебіг кашлюку (серед усіх госпіталізованих) діагностовано у 29,5 % пацієнтів, середньої тяжкості — у 53,7 %, легкий — у 16,8 %. При цьому тяжкі форми достовірно частіше спостерігались у дітей віком до 1 року (30,4 %), тоді як серед дорослих їх частка становила лише 4,9 %, Легкі форми переважали у дітей 2–9 років 25,0 %, тоді як у дорослих вони реєструвались рідше (6,9 %).

Проспективний клінічний аналіз дорослих пацієнтів показав, що тяжкий перебіг спостерігався у 24,39 %, середньо-тяжкий — у 56,1 %, легкий — у 19,51 % випадків. Провідними симптомами були пароксизмальний кашель (86,98 %), інспіраторна задишка (63,97 %), блювання після кашлю (23,30 %), субфебрильна температура (31,98 %). Період пароксизмального кашлю тривав понад 4 тижні у 19,35 % пацієнтів, понад 6 тижнів — у 6,45 %. Ускладнення у вигляді пневмонії відмічались у 7,69 % випадків.

Окремо заслуговує на позитивну оцінку аналіз лімфоцитарного профілю переферичної крові, який продемонстрував активацію Т-клітинної відповіді та участь цитотоксичних клітин у патогенезі захворювання. Встановлені кореляційні зв'язки між показниками клітинного імунітету та тяжкістю клінічного перебігу.

Проведене спірографічне дослідження функції зовнішнього дихання у пацієнтів із кашлюком та ХОЗЛ продемонструвало принципові відмінності у

характері респіраторних порушень. Зокрема, при кашлюку виявлені зміни мають переважно функціональний і зворотний характер та не супроводжуються формуванням стійкої бронхообструкції. Натомість у пацієнтів із ХОЗЛ спостерігається системне, статистично достовірне зниження як об'ємних, так і швидкісних показників дихання, що узгоджується із сучасними уявленнями про патогенез хронічного обструктивного процесу.

Важливою складовою проведеного дослідження є оцінка ефективності інгаляційного кортикостероїда будесонід у комплексній терапії пацієнтів з кашлюком. Продемонстровано статистично достовірне зниження інтенсивності кашлю, задишки та рівня тривожності вже на 5-й день лікування порівняно з пацієнтами, які не отримували ІКС, $p < 0,01$. Зазначені клінічні покращення супроводжувалися позитивною динамікою показників якості життя хворих, що свідчить про доцільність включення інгаляційних кортикостероїдів до складу комплексної терапії.

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 дисертанткою, вірогідними. Наукові положення і висновки, що сформульовано в дисертації, є адекватними поставленим завданням, логічно витікають з одержаних результатів дослідження і достатньо обгрунтовані.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертація викладена українською мовою на 219 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що вміщує 163 найменування латиницею та 5 додатків. Робота містить 22 рисунки та 30 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 33 сторінках.

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

Перший розділ роботи містить ґрунтовний аналіз сучасних вітчизняних та іноземних літературних джерел щодо епідеміології, етіології та патогенезу кашлюку. Узагальнено сучасні дані, які свідчать про зростання захворюваності у світі та в Україні, що підтверджується звітами World Health Organization та Centers for Disease Control and Prevention.

Показано зміну вікової структури захворюваності зі збільшенням частки підлітків і дорослих, що пов'язано зі зниженням тривалості поствакцинального імунітету. Наголошено, що кашлюк більше не є виключно дитячою інфекцією,

а дорослі часто виступають основним резервуаром інфекції та джерелом зараження дітей у сімейних осередках.

Висвітлено сучасні уявлення про патогенез захворювання, який включає адгезію *Bordetella pertussis* до війчастого епітелію дихальних шляхів, подальшу колонізацію слизової оболонки та продукцію низки вірулентних факторів. Ключову роль відіграють кашлюковий токсин, трахеальний цитотоксин, аденілатциклаза-токсин та інші біологічно активні сполуки, які призводять до порушення мукоциліарного кліренсу, ушкодження епітеліальних клітин і пригнічення місцевої імунної відповіді. Це зумовлює формування тривалого запального процесу в дихальних шляхах і розвиток характерного нападоподібного кашлю.

Проаналізовано діагностичні труднощі у різних вікових групах, зумовлені атиповим перебігом у дорослих та неспецифічною клінічною картиною, що призводить до значної частки недооцінених і недіагностованих випадків.

Окрему увагу приділено сучасним підходам до лікування кашлюку у дітей і дорослих, з урахуванням зростання резистентності *Bordetella pertussis* до макролідів, що ускладнює вибір антибактеріальної терапії та потребує оновлення клінічних рекомендацій.

Таким чином, огляд підкреслює актуальність проблеми кашлюку та обґрунтовує необхідність удосконалення підходів до його діагностики, лікування та профілактики.

У другому розділі авторкою наведено використані матеріали та методи досліджень із обґрунтуванням доцільності їх застосування. Дизайн дослідження сучасний, розподіл пацієнтів на клінічні групи проведено правильно, 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 присвячених ретроспективному аналізу захворюваності на кашлюк за період 2005-2025 та вжитим заходам реагування у Львівській області.

Розділ 4 дисертації викладений на 15 сторінках і складається з п'яти підрозділів. Містить опис клінічних особливостей кашлюку залежно від вікових груп, важкості перебігу, загальноклінічних лабораторних досліджень, диференційної діагностики кашлю.

Розділ 5 дисертації викладений на 31 сторінці, присвячених комплексній оцінці гуморального імунітету, лімфоцитарного профілю периферичної крові та функції зовнішнього дихання у дорослих пацієнтів з кашлюком.

У розділі 6 обґрунтовано доцільність використання ІКС у комплексній терапії пацієнтів зі середньо-тяжкою і тяжкою формами хвороби. Викладено на 14 ст. Авторкою проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, що викладено на 19 сторінках дисертації.

Висновки і практичні рекомендації обґрунтовані та підтверджені результатами проведених досліджень та повністю відповідають поставленій меті і завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації надані лаконічно, обґрунтовано та доступно.

Повнота оприлюднення та публікації результатів дисертації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукову працю, з них 8 статей: дві – у науковому виданні, 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.

Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача. Дисертація представляє собою самостійне наукове дослідження автора. Авторкою особисто проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз даних вітчизняної й зарубіжної літератури, сформовано групи відповідно до мети і завдань наукової роботи.

Особисто дисертанткою проліковано 39 пацієнтів, удосконалено диференційно-діагностичний і терапевтичний алгоритм. Проведено математично-статистичну обробку отриманих даних з подальшою розробкою рекомендацій щодо впровадження результатів роботи в практику охорони здоров'я. Разом із науковим керівником сформульовано мету, завдання роботи, висновки і практичні рекомендації.

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. Разом із безперечними перевагами, робота має окремі недоліки: в тексті дисертаційної роботи зустрічаються орфографічні, стилістичні помилки; місцями є перевантаження числовими даними. Вищевказані зауваження не є принциповими та жодним чином не впливають на позитивне враження від виконаної автором роботи.

Питання.

1. Чому кашель у пацієнтів з кашлюком може затягуватися на тижні або місяці?

2. Які ускладнення кашлюку найчастіше виникають у дорослих?
3. Чи забезпечує вакцинація вагітних проти кашлюку на 16-му тижні гестації достатній рівень імунної відповіді для пасивного захисту новонародженого?
4. Який антибіотик є вибором у пацієнтів з кашлюком, при резистентності до макролідів?
5. Який термін від початку хвороби є актуальним щодо обстеження на кашлюк методом ПЛР?

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 2022р. № 44, зі змінами та доповненнями, і може бути представлена у спеціалізовану вчену раду для подальшого офіційного захисту, а її авторка Іванченко Наталія Олександрівна рекомендована на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Рецензент,

д.мед.н., професор
кафедри клінічної імунології та алергології
ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького»

Підпис



Зубченко С.О.

ЗАСВІДЧУЮ

Учений секретар

ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"