

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету Конопкіної Людмили Іванівни на дисертаційну роботу Іванченко Наталії Олександрівни «Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості кашлюку у дорослих», подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» до разової спеціалізованої ради ДФ 35.600.162 ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Зінчук Олександр Миколайович.

Актуальність теми дисертаційного дослідження. Незважаючи на багаторічне впровадження програм специфічної профілактики, кашлюк залишається однією з найважливіших вакцинокованих інфекцій. В останні десятиріччя в багатьох країнах світу спостерігається зміна вікової структури захворюваності із поступовим зростанням питомої ваги підлітків та дорослих серед хворих. Така тенденція пов'язана зі зниженням напруженості поствакцинального імунітету, особливостями сучасних схем імунізації, недостатнім охопленням ревакцинацією та високою часткою недіагностованих випадків інфекції.

Особливої актуальності проблема набуває в умовах України, де останніми роками відзначаються періодичні підйоми захворюваності на кашлюк, а доросле населення дедалі частіше виступає резервуаром інфекції та джерелом зараження дітей раннього віку. Своєчасна діагностика кашлюку у дорослих залишається складною через атиповий перебіг захворювання, відсутність класичних клінічних проявів та недостатню настороженість лікарів щодо цієї патології у дорослому віці.

У зв'язку з цим дослідження клініко-епідеміологічних закономірностей кашлюку серед дорослих, особливостей клітинної імунної відповіді, популяційного імунітету та можливостей удосконалення лікувально-профілактичних заходів є безумовно актуальним, своєчасним та має важливе значення для розвитку інфектології, епідеміології та громадського здоров'я.

Дисертаційна робота Іванченко Наталії Олександрівни присвячена вирішенню вищезазначеної актуальної науково-практичної проблеми сучасної медицини – удосконаленню підходів до діагностики, лікування та профілактики кашлюку у дорослих на підставі вивчення клінічних, епідеміологічних та імунологічних особливостей захворювання, що надає їй як наукової, так і практичної значущості.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України «Епідеміологічні та

клініко-патогенетичні аспекти актуальних бактеріальних та вірусних інфекційних хвороб та оптимізація лікування» (номер державної реєстрації 0122U201991), де здобувач є відповідальним виконавцем. Таким чином, тематика дисертації відповідає пріоритетним напрямкам розвитку медичної науки та практики охорони здоров'я України.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях. Мета дисертаційної роботи сформульована чітко, логічно та відповідає актуальності обраної теми. Для її досягнення авторкою визначено шість взаємопов'язаних завдань, які послідовно реалізовані в ході виконання дослідження.

Для вирішення поставлених завдань використано комплекс сучасних епідеміологічних, клінічних, лабораторних, інструментальних, імунологічних та статистичних методів дослідження.

Дослідження базується на значному фактичному матеріалі. Авторкою проведено ретроспективний аналіз захворюваності на кашлюк у Львівській області за період 2005-2025 років, проаналізовано 691 медичну карту стаціонарних хворих, здійснено серологічний моніторинг дорослого населення у 2016, 2021 та 2025 роках, досліджено показники клітинного імунітету у хворих на кашлюк, виконано оцінку вентиляційної функції легень та вивчено ефективність інгаляційного кортикостероїду в комплексному лікуванні пацієнтів.

Обсяг клінічних спостережень, адекватність використаних методів та застосування сучасних статистичних підходів забезпечують достатній рівень достовірності отриманих результатів.

Висновки дисертації логічно випливають із представлених результатів дослідження, є науково обґрунтованими та повністю відповідають поставленим завданням.

Рекомендації, подані в дисертації Іванченко Н.О., ґрунтуються на отриманих результатах і можуть бути використані в практиці для більш точного визначення груп ризику, профілактики та персоналізації лікування пацієнтів з кашлюком.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи є достатньо переконливою та підтверджується отриманням низки нових наукових результатів. Авторкою вперше комплексно досліджено клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості кашлюку у дорослих в сучасних умовах.

Встановлено тенденції розвитку епідемічного процесу кашлюку серед дорослого населення Львівської області та визначено особливості його поширення на рівні територіальних громад.

Уперше проведено аналіз захворюваності на кашлюк на підставі даних електронної системи охорони здоров'я та здійснено їх порівняння з офіційною статистичною звітністю, що має суттєве значення для удосконалення епідеміологічного нагляду.

Отримано нові дані щодо стану популяційного імунітету до *Bordetella pertussis* серед дорослого населення у різні часові періоди та показано наявність прихованої циркуляції збудника інфекції.

Науковий інтерес становлять результати дослідження клітинного імунітету, які дозволили встановити вікові та статеві особливості імунної відповіді, а також визначити взаємозв'язки між клінічними проявами захворювання та окремими імунологічними показниками.

Важливим є обґрунтування клінічної доцільності використання інгаляційного кортикостероїда (будесоніду) у складі комплексної терапії кашлюку у дорослих.

Отримані результати суттєво доповнюють сучасні уявлення про особливості перебігу кашлюку у дорослих та розширюють доказову базу щодо його діагностики, лікування і профілактики.

Практичне значення одержаних результатів. Практична значущість дисертаційної роботи полягає в можливості безпосереднього використання отриманих результатів у клінічній практиці, діяльності закладів громадського здоров'я та освітньому процесі.

Результати проведених досліджень мають вагоме практичне значення, оскільки дозволили удосконалити діагностичний алгоритм кашлюку у дорослих. Отримані дані можуть бути використані для прогнозування перебігу захворювання, оптимізації лікувальної тактики та підвищення ефективності лікування пацієнтів із кашлюком. Обґрунтовано необхідність проведення серомоніторингу дорослого населення з метою прогнозування розвитку епідемічного процесу та своєчасного впровадження управлінських і профілактичних заходів, спрямованих на недопущення ускладнення епідемічної ситуації. Розроблені рекомендації щодо включення до комплексного лікування кашлюку у дорослих інгаляційних кортикостероїдів. З метою об'єктивної оцінки реального тягара кашлюку існує необхідність удосконалення системи статистичної звітності та забезпечення узгодженості даних ЕСОЗ і форми № 1 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні хвороби».

Зокрема, практичну цінність мають: удосконалені підходи до лабораторної діагностики кашлюку у дорослих; визначення груп підвищеного ризику щодо недіагностованого перебігу інфекції; результати сероепідеміологічного моніторингу як підґрунтя для обґрунтування програм ревакцинації дорослого населення; можливість використання показників клітинного імунітету як додаткових критеріїв оцінки перебігу захворювання; застосування інгаляційних кортикостероїдів для оптимізації лікування хворих; використання даних ЕСОЗ для оцінки територіальних особливостей захворюваності та планування профілактичних заходів.

Практичні рекомендації, сформульовані авторкою, є обґрунтованими та можуть бути впроваджені в діяльність закладів охорони здоров'я різних рівнів.

Зокрема, результати досліджень впроваджено у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України, зокрема інфекційного відділення КНП ЗМР «Золочівська центральна районна лікарня», КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», інфекційного відділення КНП ХМР

«Хмельницька обласна інфекційна клінічна лікарня», а також КНП ОМР «Одеська міська клінічна інфекційна лікарня».

Оцінка особистого внеску здобувачки. Дисертація є самостійним науковим дослідженням автора. Авторкою особисто проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз даних вітчизняної й зарубіжної літератури, сформовано групи відповідно до мети і завдань наукової роботи, виконано ретроспективний аналіз захворюваності, організовано та проведено клінічні, лабораторні, імунологічні та інструментальні дослідження, здійснено статистичну обробку отриманих даних, їх наукову інтерпретацію та узагальнення.

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

Основні наукові результати висвітлено в дисертаційній роботі, фахових публікаціях та доповідях на наукових конференціях. Особистий внесок здобувачки у роботах, як моноосібних, так і виконаних у співавторстві, чітко визначений та не викликає сумнівів.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертаційна робота має традиційну структуру та побудована відповідно до вимог, що ставляться до кваліфікаційних наукових праць на здобуття ступеня доктора філософії.

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. Список використаних джерел налічує 163 позиції, залучені джерела сучасні, науково обґрунтовані та повністю відповідають темі та завданням дисертації. Також робота містить 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 обґрунтовано актуальність теми дисертації, визначено мету та основні завдання дослідження. Сформульовано об'єкт і предмет дослідження, окреслено наукову новизну, практичне значення роботи та подано інформацію про її зв'язок із науковими програмами й темами. Вступ викладено логічно, послідовно та відповідно до вимог щодо оформлення наукових праць.

Розділ 1 роботи, обсягом 31 сторінка, 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.

Продemonстровано 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 неспецифічністю клінічної картини, 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 й профілактики та свідчить про належний рівень обізнаності здобувачки із сучасним станом проблеми. Авторка демонструє здатність критично аналізувати наукові джерела та формувати власне бачення невирішених аспектів досліджуваної проблематики.

У розділі 2, поданому на 10 сторінках, 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 проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, вимог належної клінічної практики (ICH-GCP) та чинних біоетичних норм.

Розділ 3 дисертаційної роботи викладений на 28 сторінках і присвячений ретроспективному аналізу захворюваності на кашлюк за період 2005–2025 рр. та вжитим заходам реагування у Львівській області.

Розділ 4 дисертації викладений на 12 сторінках, містить опис клінічних особливостей кашлюку залежно від вікових груп, тяжкості перебігу, загальноклінічних лабораторних досліджень, диференціальної діагностики кашлю.

Розділ 5 дисертації, викладений на 37 сторінках, присвячений комплексній оцінці гуморального імунітету, лімфоцитарному профілю крові та функції зовнішнього дихання у дорослих пацієнтів із кашлюком.

У розділі 6 обґрунтовано доцільність використання інгаляційних кортикостероїдів у комплексній терапії пацієнтів зі середньо-тяжким і тяжким перебігом хвороби. Викладено на 14 сторінках.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» обсягом 19 сторінок авторкою проведено аналіз, узагальнення та обговорення отриманих результатів дослідження.

У висновках подано чітко й логічно структуроване узагальнення основних результатів дисертаційного дослідження.

Дисертація за структурою, мовою та стилем викладення відповідає вимогам МОН України. Загальне враження від дисертаційної роботи позитивне.

Результати власних досліджень викладені послідовно, супроводжуються належною кількістю таблиць та рисунків, що полегшує їх сприйняття та аналіз.

Узагальнення результатів виконано на високому науковому рівні із залученням сучасних міжнародних даних та результатів інших дослідників.

Текст дисертації характеризується коректним мовним оформленням, логічною послідовністю викладу та відповідністю вимогам наукового стилю. Дослідження вирізняється чіткою структурою та акуратним оформленням. Подані ілюстрації, таблиці та діаграми органічно доповнюють основний текст і допомагають краще сприймати отримані результати.

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях. За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, з них 8 статей: дві – у наукових виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричній базі даних Scopus, 6 – у виданнях, що входять до переліку фахових видань України (4 з яких одноосібно), 1 розділ у колективній монографії (м. Люблін, Польща), 2 розділи у колективній монографії (м. Львів, Україна), 11 тез доповідей у матеріалах конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій. а також інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Це засвідчує активну інтеграцію здобувачки в наукове середовище та підтверджує зацікавленість фахової спільноти результатами її дослідження. Кількість та зміст публікацій відповідають чинним вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії та відображають основні результати проведеного дослідження.

Відповідність дисертації спеціальності 222 «Медицина». Зміст дисертаційної роботи, предмет і об'єкт дослідження, використані методи та отримані результати повністю відповідають спеціальності 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я». Дослідження присвячене вирішенню актуальних проблем інфектології, клінічної медицини, епідеміології та громадського здоров'я, що належать до предметної сфери зазначеної спеціальності.

Оцінка відповідності принципам академічної доброчесності. Дисертаційне дослідження Іванченко Н.О. виконано з дотриманням принципів академічної доброчесності та всіх етичних вимог, визначених міжнародними й національними нормативними документами. У роботі дотримано положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, принципів належної клінічної практики та Гельсінської декларації. Усі пацієнти були поінформовані про умови участі в дослідженні й надали письмову згоду. Протокол та матеріали дисертаційного дослідження були розглянуті та схвалені локальною

комісією з питань біоетики ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». Робота є самостійним науковим дослідженням, виконаним авторкою на всіх етапах.

Під час аналізу дисертаційної роботи, публікацій здобувачки та поданих матеріалів ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації, самоплагіату чи інших порушень принципів академічної доброчесності не виявлено.

Робота виконана з дотриманням вимог Законів України «Про освіту», «Про вищу освіту» та принципів академічної доброчесності.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу в цілому, вважаю за доцільне висловити окремі зауваження та побажання, які мають переважно дискусійний характер.

1. Потребує більш розгорнутого обговорення можливий вплив супутньої патології на показники клітинного імунітету та особливості клінічного перебігу кашлюку у дорослих.

2. Окремої уваги заслуговувало б обговорення фармакоекономічних аспектів ревакцинації дорослого населення проти кашлюку в сучасних умовах.

Наведені зауваження не мають принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та можуть розглядатися як перспективні напрями подальших наукових досліджень.

Після детального ознайомлення з матеріалами дисертації виникли деякі запитання, які спрямовані на глибше розуміння отриманих результатів:

1. Які механізми, на Вашу думку, можуть пояснювати встановлені статеві відмінності показників клітинного імунітету у дорослих хворих на кашлюк?

2. Наскільки перспективним є використання показників лімфоцитарного профілю для прогнозування тяжкості перебігу кашлюку в клінічній практиці?

3. Оскільки проведення спірометрії має чіткі показання й протипоказання, хотілося б уточнити, з якою метою виконувалося це дослідження хворим на кашлюк?

4. З якою метою були обстежені Вами хворі на ХОЗЛ, до яких клінічних груп вони належали та у яку фазу патологічного процесу були обстежені?

5. Які були показання до призначення інгаляційного кортикостероїда будесоніда обстеженим Вами дорослих хворих на кашлюк?

6. Які перспективи впровадження програм ревакцинації дорослих проти кашлюку в Україні?

Висновок

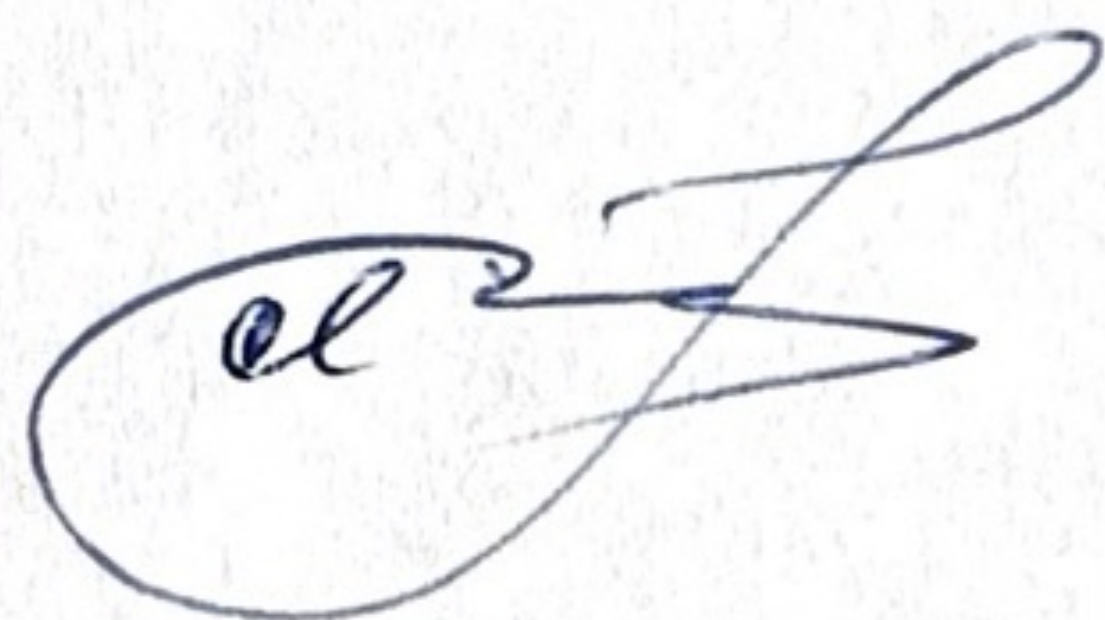
Дисертаційна робота Іванченко Наталії Олександрівни «Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості кашлюку у дорослих» є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому отримано нові

науково обґрунтовані результати, що мають важливе теоретичне та практичне значення для розвитку інфектології, епідеміології та громадського здоров'я.

За актуальністю теми, рівнем наукової новизни, методологічною обґрунтованістю, достовірністю результатів, теоретичним і практичним значенням, повнотою оприлюднення результатів та відповідністю принципам академічної доброчесності дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року (зі змінами) та наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її авторка, Іванченко Наталія Олександрівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету



Людмила КОНОПКИНА

