

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, член-кореспондента НАМН України, директора Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України - Задорожної Вікторії 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. Ситуація, що склалася з кашлюком у світі після пандемії COVID-19, коли захворюваність почала різко зростати, крім занепокоєння, викликає багато питань щодо вакцинокерованості цієї інфекції та тих чинників, що впливають на зниження ефективності специфічної профілактики. Ні перенесений кашлюк, ні вакцинація проти нього, на жаль, не забезпечують довічного захисту. Незважаючи на достатньо високе охоплення вакцинацією на глобальному рівні ($\approx 85\%$), за розрахунковими даними, захворюваність на цю інфекцію оцінюють у ≈ 24 млн випадків на рік, а летальність — понад 160 000 випадків серед дітей віком до 5 років, хоча за прогнозами ВООЗ, які були надані наприкінці минулого сторіччя, очікували, що в ХХІ сторіччі захворюваність знизиться до поодиноких випадків. Сьогодні активно обговорюються причини, що сприяють утраті кашлюком статусу вакцинокерованої інфекції. Декілька факторів можуть пояснити тенденцію до зростання його захворюваності, включаючи вдосконалення діагностики, викликаний застосуванням вакцин антигенний дрейф у циркулюючих бактерій, короткочасність захисту у зв'язку з впровадженням ацелюлярних вакцин тощо, але більшість компенсаторних адаптацій збудника ще належить визначити. Ураховуючи повсюдну гіподіагностику, в Україні під час війни офіційні інтенсивні показники захворюваності є нижчими від фактичних ще й у зв'язку з тим фактом, що їх розрахунки здійснюються з урахуванням населення довоєнного часу. Таким чином, насправді проблема кашлюку для нашої країни є ще більш значущою. У зв'язку з цим, дисертаційна робота Іванченко Наталії Олександрівни, яка присвячена удосконаленню підходів до діагностики, лікування та профілактики кашлюку у дорослих на підставі комплексного вивчення клінічних, епідеміологічних та імунологічних особливостей цієї хвороби є надзвичайно актуальною.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану 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 відповідає актуальності обраної теми. Завдання, реалізовані під час виконання дослідження, розкривають мету роботи.

Для вирішення завдань авторкою використано комплексний методологічний підхід із використанням епідеміологічних, клінічних, лабораторних, інструментальних, імунологічних та статистичних методи дослідження, що разом із достатнім обсягом обстежень та проаналізованого матеріалу переконливо доводить обґрунтованість і достовірність отриманих результатів і висновків. Висновки дисертації є повністю відповідають поставленим завданням.

Крім ретроспективного аналізу за 20-річний період статистичних форм звітності щодо захворюваності на кашлюк, даних епідеміологічного обстеження вогнищ, електронних баз даних було проаналізовано близько 700 медичних карт стаціонарних хворих та відповідні клінічні форми документації, показники лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів, вивчено ефективність застосування інгаляційного кортикостероїду (будесонід) у комплексному лікуванні дорослих пацієнтів з кашлюком, результати серологічного моніторингу антитіл класу IgG до *Bordetella pertussis* у дорослих, оцінено клінічний перебіг кашлюку у 39 пацієнтів.

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

Наукова новизна отриманих результатів. Авторкою вперше комплексно досліджено клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості кашлюку у дорослих в сучасних умовах. Вперше проаналізована захворюваність на кашлюк з розрахунку на 1 тисячу задекларованих осіб в розрізі громад за даними електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) Національної служби здоров'я України.

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

Оцінено рівні антитіл IgG до *B. pertussis* серед дорослого населення у різні часові періоди (2016, 2021 та 2025 pp.) та показано динаміку зростання

частки осіб з їх високими рівнями в усіх вікових груп, особливо 55+, що свідчить про гіподіагностику цієї хвороби та недооцінку участі дорослих в підтримці та інтенсивності епідемічного процесу на Львівщині.

Результати дослідження лімфоцитарного профілю периферичної крові з урахуванням тяжкості клінічного перебігу додають уяву про механізми клітинного імунітету при кашлюку. Обґрунтування клінічної доцільності інгаляційного кортикостероїду будесоніду у складі комплексної терапії кашлюку у дорослих має одночасно як наукове, так і практичне значення.

Одержані результати суттєво доповнюють сучасні уявлення про особливості перебігу кашлюку у дорослих, розширюють розуміння сучасного епідемічного процесу цієї інфекції на тлі багаторічної вакцинопрофілактики, визначають підходи щодо його діагностики, лікування та удосконалення профілактики.

Практичне значення одержаних результатів. Практична значущість дисертаційної роботи полягає у можливості безпосереднього використання результатів у клінічній практиці та практиці закладів громадського здоров'я. На підставі отриманих результатів дисертанткою було удосконалено алгоритм діагностики кашлюку у дорослих, що дозволить не тільки знизити гіподіагностику, але й оперативніше оцінювати епідемічну ситуацію та належним чином реагувати на неї. Одержані дані щодо особливостей клініки сучасного кашлюку можуть бути використані для прогнозування перебігу захворювання, оптимізації лікувальної тактики, тобто підвищити ефективність персоніфікованого підходу. 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 інгаляційного кортикостероїду (будесонід). З метою об'єктивної оцінки реального тягаря кашлюку доведено необхідність удосконалення системи статистичної звітності та забезпечення узгодженості даних ЕСОЗ і статистичної форми по інфекційних хворобах.

Зокрема, практичну цінність мають: удосконалені підходи до лабораторної діагностики кашлюку у дорослих; визначення груп підвищеного ризику щодо тяжкості клінічного перебігу; результати серологічного моніторингу можна застосувати як підґрунтя для обґрунтування програм ревакцинації дорослого населення; можливість використання показників клітинного імунітету як додаткових критеріїв оцінки тяжкості перебігу захворювання; застосування інгаляційних кортикостероїдів (будесонід) для оптимізації лікування хворих; використання даних ЕСОЗ для оцінки поширеності кашлюку на рівні громад та планування профілактичних заходів.

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

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

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. 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 висуваються 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, в яких представлено одержані результати власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури складається з 163 джерел, залучені джерела сучасні, відповідають темі та поставленим завданням. Дисертація містить 5 додатків, 22 рисунки, 30 таблиць. Список використаних джерел літератури та додатки викладено на 33 сторінках.

У **вступі**, викладеному на 7 сторінках, обґрунтовано актуальність теми роботи, визначено мету та основні завдання дослідження. Окреслено об'єкт і предмет дослідження, представлено наукову новизну, практичне значення роботи та подано дані про зв'язок із науковими програмами і темами.

Перший розділ роботи, обсягом 31 сторінка, містить ґрунтовний аналіз сучасних літературних джерел щодо епідеміології, етіології, клініки та патогенезу, профілактики кашлюку. Узагальнено сучасні дані щодо стану та динаміки захворюваності на кашлюк у світі та в Україні з урахуванням його епідеміологічних та клінічних особливостей на тлі вакцинопрофілактики.

Продemonстровано збільшення частки підлітків і дорослих серед хворих на кашлюк, що може бути 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.

Проаналізовано діагностичні труднощі у різних вікових групах, зумовлені атипичним 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 *B. pertussis* до макролідів, що ускладнює вибір антибактеріальної терапії.

Підсумовуючи, слід зазначити, що даний огляд підкреслює гостроту проблеми кашлюку, доводячи потребу вдосконалити методи його діагностики, терапії та профілактики. Водночас робота доводить високий рівень обізнаності дослідниці у цій тематиці. Авторка виявляє вміння критично осмислювати фахову літературу та пропонувати власне бачення нерозв'язаних питань.

У **розділі 2**, який представлений на 10 сторінках, наведено використані матеріали та методи досліджень із обґрунтуванням доцільності їх застосування. Дослідження спирається на сучасну методологічну базу, а формування клінічних груп виконано коректно. Використані методики відповідають поставленим завданням. Статистичне опрацювання даних є цілком обґрунтованим та повністю відповідає меті дослідження і специфіці 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 (28 стор.) присвячений аналізу захворюваності на кашлюк за період 2005-2025 рр. із визначенням його епідеміологічних особливостей в динаміці у Львівській обл., їх порівнянням із епідемічною ситуацією в Україні та висвітленням заходів реагування у період найвищого підйому захворюваності в післяпандемічний період.

Розділ 4 дисертації (12 стор.) описує клінічні особливості кашлюку залежно від віку, ступеня тяжкості, з оцінкою результатів лабораторних обстежень, визначенням прогностичних маркерів щодо тяжкості клінічного перебігу та провідних симптомів і ризиків ускладнень.

Розділ 5 дисертації (37 стор.) представляє комплексну оцінку гуморального імунітету при різних клінічних станах, лімфоцитарного профілю периферичної крові та вентиляційної функції у дорослих пацієнтів із кашлюком. Ці дані розширюють уявлення про деякі патогенетичні особливості цієї інфекції, яка тривалий час традиційно вважалася «дитячою».

У **розділі 6** (14 стор.) обґрунтовано доцільність використання інгалаційних кортикостероїдів (будесонід) у комплексній терапії пацієнтів із середньо-тяжким та тяжким перебігом кашлюку. Показано підвищення ефективності лікування за рахунок скорочення строків провідних симптомів, які впливають на якість життя.

У **розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** (19 стор.) авторка з критичних позицій оцінює отримані нею результати, порівнюючи їх з даними інших дослідників, та логічно обґрунтовує свою наукову позицію щодо епідеміологічних, клінічних особливостей сучасного кашлюку, персоніфікованого підходу до прогнозування клінічного перебігу, лікування, алгоритму диференційної діагностики. У **«Висновках»** подано узагальнення

основних результатів дисертаційного дослідження, які логічно витікають із представлених дисертанкою результатів.

Дисертація повністю відповідає встановленим вимогам МОН України щодо структури, мови та стилю наукового викладення, а загальний рівень роботи заслуговує на позитивну оцінку. Автором послідовно викладено результати власних досліджень, які для зручності сприйняття проілюстровано належною кількістю таблиць та рисунків. Узагальнення матеріалу виконано на високому фаховому рівні із залученням актуальних міжнародних даних та наукових здобутків інших дослідників.

Дисертаційна робота відзначається високим рівнем культури мови, логічною послідовністю подання матеріалу та суворою відповідністю нормам академічного письма. Дослідження характеризується чіткою архітектонікою та бездоганним оформленням. Наведений ілюстративний матеріал (таблиці, діаграми) органічно доповнює текст, сприяючи глибшому розумінню отриманих результатів.

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 у міжнародних наукометричних базах даних Scopus, 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. а також інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Кількість та зміст публікацій відповідають чинним вимогам до написання дисертації на здобуття 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.
При позитивній оцінці дисертаційної роботи в цілому, в процесі ознайомлення з нею виникли наступні питання, які мають дискусійний характер, та деякі зауваження:

1. Чи дійсно підйом захворюваності на кашлюк у 2024 р. в Україні був пов'язаний лише зі зниженням охоплення щепленнями під час пандемії COVID-19, чи тут був вплив й інших чинників?
2. Ви поводили диференційну діагностику кашлюку і ХОЗЛ. А чи спостерігали Ви випадки кашлюку у пацієнтів із ХОЗЛ і як тоді посилюються взаємні симптоми?
3. Якщо ефективність бактеріологічного методу у Ваших дослідженнях дорівнювала 0, не вважаєте Ви за доцільне взагалі від нього відмовитися при діагностиці кашлюку у дорослих? Це б виключило додаткові витрати і мало б економічну ефективність.
4. З Вашої особистої практики, чи виконуються натеper вимоги Наказу МОЗ України від 03.08.2020 № 1777 «Про затвердження Заходів та Засобів щодо попередження інфікування при проведенні догляду за пацієнтами», згідно з якими медичні працівники, які контактують з дітьми при виконанні професійних обов'язків, повинні щорічно проходити обстеження на виявлення IgG до *B. pertussis* та в разі їх відсутності їм рекомендовано вакцинуватися проти кашлюку? Чи виділяються на це кошти?
5. Чи не припускаєте Ви, що рівні IgG в ІФА, які оцінюються згідно з інструкцією як позитивний результат, у пацієнтів або обстежених здорових у певній частині випадків могли бути наслідком періодичної «бустеризації» циркулюючими збудниками без будь-яких клінічних проявів, тобто свідчити про інтенсивність циркуляції збудника, а не перенесений кашлюк? Який термін після гострого періоду захворювання мається на увазі, коли Ви говорите про період реконвалесценції за результатами концентрації антитіл?
6. Як пояснити, що у госпіталізованих пацієнтів з кашлюком при важкому перебігу найчастішими ускладненнями були гострий та/або обструктивний бронхіти, а при легкому – пневмонії? Чи можна в даному випадку, якщо є пневмонія, називати такий клінічний стан легким?
7. Ви зазначаєте, що підвищення рівня цитотоксичних клітин корелює з частотою нападів кашлю, і що це підтверджує роль імунної відповіді у формуванні клінічної тяжкості. Чи не може бути навпаки, коли важкий стан обумовлює таку реакцію клітинного імунітету?
8. Деякі розділи є занадто структурованими, а підрозділи – невеликими за об'ємом. Наприклад, 3.1, 4.4, коли текст займає менше 1 сторінки. Підрозділи 3.1 «Ретроспективний аналіз захворюваності на кашлюк за період 2005-2025 роки у

Львівській області» та 3.3 «Динаміка захворюваності на кашлюк у Львівській області за період 2005–2025 роки» бажано було б об'єднати як ідентичні за своєю суттю.

9. У роботі мають місце технічні помилки і неточності, наприклад, незастосування аббревіатур після їх позначення в тексті, дані на рис. 3.2 повторюють дані в таблиці 3.1; зустрічаються пунктуаційні помилки.

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

Висновок. Дисертаційна робота Іванченко Наталії Олександрівни «Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості кашлюку у дорослих» є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають важливе теоретичне і практичне значення для епідеміології та клініки кашлюку в сучасних умовах.

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,
член-кореспондент НАМН України
в.о. директора ДУ «Інститут епідеміології та
інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
НАМН України»

Вікторія ЗАДОРЖНА

