

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Горленко Олесі Михайлівни на дисертаційну роботу **КЛИМЕНКО ХРИСТИНИ ПЕТРІВНИ**

«КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ І МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ СПРИЧИНЕНИМ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙН-БАРР», яка представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.029 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (наказ МОН України від 26.10.2021 року №1136).

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Актуальність проведеного дослідження обумовлена високими показниками захворюваності на інфекційний мононуклеоз (ІМ) в Україні, які на сьогодні досягають рівня 9,4-9,6 на 100000 дитячого населення. Зростання показників захворюваності за останні 10 років пояснюється не лише активним інфікуванням населення, але й через удосконаленням методів діагностики, їх доступністю та більшою увагою до даної проблеми. Патогенним чинником ІМ є як ізольоване інфікування Епштейн-Барр вірусом так і коінфекція у поєднанні з цитомегаловірусом та іншими представниками родини герпесвірусів. Рівень контагіозності, варіабельність шляхів зараження збудником, виражена тропність до різних тканин, забезпечує тривалу та безсимптомну персистенцію в організмі, яка супроводжується рекурентними випадками хвороби, а відсутність обов'язкових програм з профілактики розповсюдження, здатність вірусу до малігнізації при хронізації процесу на тлі імуносупресії визначають подальшу доцільність дослідження даного захворювання з метою підвищення ефективності лікування інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням встановлення клініко-лабораторних та імунологічних особливостей перебігу хвороби, порушень мікробіоценозу ротової порожнини та застосуванні засобів місцевої антисептичної дії .

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Наукова робота виконана як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Клініко - патогенетичні та епідеміологічні особливості гострих інфекційних хвороб у дітей, оптимізація діагностики і лікування» (№ держреєстрації 0119U002101). Дисертант є співвиконавцем даної НДР.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота побудована за класичним принципом і за структурою в повному обсязі відповідає вимогам до дисертаційних робіт, що подаються на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та опису методів дослідження, 4 розділів власних досліджень з наступним аналізом та узагальненням результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних літературних джерел, що містять 375 посилань, з них 39 – кирилицею, 334 – латиницею. Методологічно розділ «Огляд літератури» побудований правильно, стиль викладання системний, надане резюме. Проведено глибокий аналіз вітчизняних та зарубіжних публікацій з проблем діагностики і лікування інфекційного мононуклеозу у дітей. Дисертант приділяє велику увагу сучасним складовим діагностичного та лікувального алгоритму. Розділ відповідає деталізованому літературному пошуку і професійній орієнтації дисертанта в сучасному стані проблеми.

Досліджувану групу було сформовано з 280 хворих з інфекційним мононуклеозом (B27 згідно з МКХ–10), до групи порівняння увійшло 26 дітей, госпіталізованих з діагнозом «Гострий тонзиліт» (CA03 згідно МКХ–10); основну групу було розділено на 2 підгрупи: до підгрупи 1 було включено 234 хворих з ІМ зумовленим ЕБВ інфекцією, до підгрупи 2 – 46 пацієнтів з ІМ спричиненим коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ. Хворі були госпіталізовані протягом 2016–2021 та отримували лікування у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні. Матеріали дисертаційної роботи розглянуто на засіданні комісії з біоетики і констатовано дотримання правила безпеки здоров'я досліджуваного контингенту і збереження прав пацієнта (Комісія з питань біоетики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького надала позитивний висновок щодо дотримання етичних та морально-правових принципів при проведенні наукового дослідження із залученням людини, витяги з протоколів №3 від 14.12.2016 та №22 від 22.02.2021р.). Застосовані методи дослідження є сучасні та адекватні поставленій меті та задачам. Відповідно до мети та поставлених задач, здобувачка провела дослідження щодо вивчення особливостей перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей та ефективності лікування хворих шляхом розробленої схеми диференційованої терапії. Статистична обробка результатів проведена з використанням загально прийнятих методів параметричної та непараметричної статистики, що дає можливість сформулювати науково обґрунтовані, достовірні положення та висновки. Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені у наукових публікаціях, впроваджені у практику закладів охорони здоров'я.

Таким чином основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які висвітлені у дисертаційній роботі, відображають повний обсяг отриманих результатів, є обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Проведено комплексне дослідження інфекційного мононуклеозу у дітей, мікробіоценозу слизових оболонок піднебінних мигдаликів при інфекційному мононуклеозі зумовленого ЕБВ і коінфекцією герпесвірусів. Вперше, методом факторного аналізу, розраховано чинники ризику колонізації патогенною мікрофлорою ротогорла при інфекційному мононуклеозі у дітей. Вперше визначено активність лактатдегідрогенази, концентрацію коротколанцюгових жирних кислот у слині пацієнтів з інфекційним мононуклеозом.

З'ясовано, що порушення дисбіозу ротової порожнини характеризуються збільшенням питомої ваги мікроорганізмів патогенної і умовно патогенної мікрофлори, мало чутливих до сучасних антибіотиків. Вперше, за даними електронно-мікроскопічного дослідження виявлено відмінності у адгезії кокової флори до епітеліальних тканин мигдаликів при тонзилітах різної етіології. Доведено ефективність застосування (за динамікою основних симптомів захворювання, показників лабораторних і бактеріологічних досліджень) препаратів лізоциму в комплексному лікуванні інфекційного мононуклеозу.

Практичне значення отриманих результатів

Встановлено клінічно-лабораторні особливості перебігу ІМ в залежності від етіологічного чинника, що дозволяє застосувати отримані результати в практичній діяльності лікарів первинної ланки та дитячим інфекціоністам. Вивчення мікробного пейзажу мигдаликів ротової порожнини у дітей з ІМ та подальше культивування із визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів дає можливість адекватно призначити медикаментозне лікування пацієнтам, та виявляє пацієнтів, що потребують призначення антибактеріальних препаратів. Виявлення змін показників активності лактатдегідрогенази та наявності коротколанцюгових летких жирних кислот у слині пацієнтів, дозволяє на ранній стадії виявити наявність виражених некротичних процесів у ротовій порожнині пацієнтів, що мають онкогенетичний потенціал. Статистично розраховане відношення шансів дозволяє співставити впливовість факторів ризику на стан колонізації слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенною мікрофлорою. Дисертантка науково обґрунтувала та впровадила в практику розроблену схеми лікування, яка сприяє пришвидшенню процесу одужання пацієнтів і скорочує період стаціонарного лікування.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та особистий внесок у них автора

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 2 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, та 2 статті у журналі країни, що входить до Європейського Союзу, 6 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій. У наукових роботах, виконаних у співавторстві, здобувачем було проведено обстеження пацієнтів, аналіз а інтерпретація отриманих результатів та оформлення тексту. На основі отриманих результатів автором спільно з науковим керівником розроблено комплекс диференційованих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, забезпечено їх впровадження у практику роботи органів охорони здоров'я.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Відповідно до результатів перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено порушень академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власними напрацюваннями здобувачки, текст дисертації є оригінальним. Виявлені за допомогою програми «Plagiarism detector pro, версія ядра програми : 1921, ОС:x86 OS .net:v4.0.30319» текстові співпадиння мають відповідні посилання на першоджерела та внесені до бібліографічного переліку. Робота є самостійною та може бути допущена до офіційного захисту.

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертанткою сформульована мета роботи – підвищити ефективність лікування інфекційного мононуклеозу у дітей на підставі встановлення клініко-лабораторних та імунологічних особливостей перебігу хвороби, порушень мікробіоценозу ротової порожнини та застосуванні засобу місцевої антисептичної дії.

Для реалізації поставленої мети визначено 6 завдань, які повністю її розкривають. Дисертаційна робота Клименко Христини Петрівни побудована за загальноприйнятим планом для клінічних робіт і викладена на 216 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 375 посилань, з них 39 – кирилицею, 334 – латиницею.

Робота включає 39 таблиць та 7 мікрофотографій.

У вступі обґрунтовано та розкрито актуальність теми дослідження та показано зв'язок з науковими програмами, темами і планами, представлено мету, об'єкт та предмет дослідження, наукові бази, методи наукового дослідження. Представлено наукову новизну, теоретичне та практичне значення, наведено інформацію про впровадження результатів дослідження, відображено особистий внесок автора у виконання роботи, представлено інформацію щодо апробації та публікації результатів дослідження.

В першому розділі «ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)» подано системний огляд наукової літератури згідно теми дисертаційної роботи, які засвідчили наявність значного обсягу невирішених питань щодо перебігу, спостереження та лікування хворих дітей на інфекційний мононуклеоз.

За результатами проведеного аналітичного огляду літератури можна стверджувати, що інфікування вірусами герпесу невинно зростає, особливо серед дитячого населення, і це зумовлює актуальність вивчення безпосередньо інфекційного мононуклеозу як окремого захворювання. Однією із ключових ланок в процесі розвитку захворювання є наявність дисбіотичних порушень у ротовій порожнині. Зміни складу та співвідношення мікробіому в свою чергу сприяє недостатньому первинному захисту слизових оболонок імунною системою та сприяє активному розвитку захворювання. Тому детальне вивчення кількісного та популяційно видового складу мікробіоти та показників її активності дозволить підійти до лікування захворювання з урахуванням усіх нюансів патогенетичних порушень в організмі та знайти методи їх адекватної корекції.

В другому розділі «Матеріали і методи» наведено повний і вичерпний перелік методів та матеріалів дослідження, який було обрано для комплексного вирішення мети дослідження згідно поставлених задач. Містить 2 підрозділи, загальна характеристика вибірки та клінічні методи дослідження. Обґрунтований та збалансований розроблений дизайн дослідження дав змогу повноцінно та в належному обсязі описати об'єкт дослідження. Клінічне дослідження включало 280 хворих з інфекційним мононуклеозом (ІМ) (1D81 згідно з МКХ–11), до групи порівняння увійшло 26 дітей, госпіталізованих з діагнозом «Гострий тонзиліт» (CA03 згідно МКХ–11); основну групу було розділено на 2 підгрупи: до підгрупи 1 було включено 234 хворих з ІМ зумовленим ЕБВ інфекцією, до підгрупи 2 – 46 пацієнтів з ІМ спричиненим коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ. Хворі були госпіталізовані протягом 2016–2021 та отримували лікування у Львівській обласній інфекційній клінічній

лікарні. Дисертант наводить детальну характеристику контингенту хворих, обґрунтовує поділ на групи.

У 3-6 розділах наведені результати власних досліджень.

У 3 розділі «КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ», який містить два підрозділи, звертається увага на клінічну маніфестацію хвороби. Спостерігалися основні синдроми-гіпертермічний (95,0%), мезенхімально - запальний (71,7%), цитолітичний (33,7%) та холестатичний (13,0%). Частота виявлення атипових мононуклеарів при поступленні була практично однаковою у обох підгрупах і становила 94,0%, проте при повторному аналізі кількість АМ знизилася у 73,5% дітей підгрупи 1, в той час як у підгрупі 2 показник залишився незмінним. Проте при порівнянні показників крові, де кількість виявлених атипових мононуклеарів перевищувала 10,0% частота виявлення у пацієнтів підгрупи 2 була практично вдвічі вищою – 85,0%. В динаміці лікування АМ частіше виявлялися у пацієнтів підгрупи 1. Мікробіота ротоглотки при ІМ, спричиненому ВЕБ характеризується більш широким спектром грам позитивних патогенів – піогенного стрептококу, пневмококу, а також золотистого стафілококу, чому сприяє глибоке проникнення вірусної інфекції в епітеліальну тканину і пошкодження її. розвиток ІМ супроводжується відповідними мікроекологічними процесами на слизовій оболонці ротоглотки і мигдаликів, які не забезпечують достатнього рівня колонізаційної резистентності, можуть сприяти поширенню антибіотикорезистентності серед представників, як резидентної, так і транзитної мікробіоти.

Розділ 4 «ФАКТОРИ РИЗИКУ КОЛОНІЗАЦІЇ СЛИЗОВОЇ МИГДАЛИКІВ РОТОГЛОТКИ ПАТОГЕННОЮ МІКРОФЛОРОЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ» присвячений методу факторного аналізу, щоб встановити чинники, які ймовірно пов'язані із колонізацією слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами. Підбір факторних комплексів здійснено за допомогою кореляційної матриці Спірмена, методом ортогонального обертання Varimax та факторному навантаженню показників. Згідно з отриманими даними, ризик колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів був вищим у дітей старших 10-річного віку (OR=1,26), у хворих з виразним гіпертермічним синдромом (OR=1,33), з гепатомегалією (OR=1,22) та у пацієнтів, у яких виявлено прискорену ШОЕ (OR=2,07) .

Розділ 5 «АДГЕЗІЯ БАКТЕРІЙ ДО ТКАНИН ЕПІТЕЛІО МИГДАЛИКІВ У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ І ГОСТРИМ БАКТЕРІЙНИМ ТОНЗИЛІТОМ» є найбільш цікавим зі сторони наукової новизни та морфрфункціонального підтвердження. Результати проведених електронно-мікроскопічних досліджень

виявили відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології – позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоепітеліальна при тонзилітах на тлі ІМ, що свідчить про синергетичну роль ЕБВ та стрептококів при ураженнях верхніх дихальних шляхів у дітей з ІМ. Високий ступінь адгезії бактерій до епітеліальних поверхонь служить підґрунтям для масивної бактерійної колонізації, що спостерігається при ЕБВ тонзилітах з формуванням мембранозних нашарувань.

У розділ 6 «ОБГРУНТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ЯКИЙ МІСТИТЬ ЛІЗОЦИМ ГІДРОХЛОРИД І ПРІДОКСИН ГІДРОХЛОРИД ДІТЯМ З ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ» здобувачка наводить кінцеві результати дослідження, проведено порівняльний аналіз отриманих даних. Наведені в цьому розділі результати дослідження засвідчують переважальну позитивну динаміку перебігу захворювання (за основними симптомами захворювання, динамікою показників ЗАК, бактеріологічних досліджень) у дітей, які окрім стандартної терапії отримували комплексний препарат, який вміщає лізоцим, що підтверджено статистично вірогідними відмінностями цих показників на 10 добу стаціонарного лікування. З огляду на позитивну динаміку основних симптомів захворювання комплексний препарат, який містить лізоцим у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, є патогенетично обґрунтованим. Побічних дій, індивідуальної непереносимості препарату, алергічних реакцій у хворих виявлено не було.

Розділ «АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ» .

У розділі наведена стисла інформація про мету, завдання дослідження та аналіз отриманих результатів. Також акцентується увага про дієвість розробленої схеми терапії. Висновки випливають з фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують роботу, достовірні та мають практичне клінічне значення.

Список використаних джерел згідно вимог ДАК МОН України містить здебільшого закордонні наукові публікації за останні 10 років.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи

У роботі виявлені деякі орфографічні та стилістичні помилки, скорочення у назві таблиць та рисунків, які жодною мірою не знижують наукової цінності роботи та не впливають на результати дослідження. Висловлені зауваження не носять принциповий характер.

У плані наукової дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1. Біохімічний склад слини та його зміни при різних патологічних станах висвітлюється у багатьох інформаційних наукових джерелах. Будь ласка, з якою метою ви концентрували увагу на дослідженні мукозального імунітету, рівня лактатдегідрогенази, коротко ланцюгових жирних кислот у дітей з інфекційним мононуклеозом?»

2. Які взаємозв'язки спостерігалися у пацієнтів між порушеннями біохімічних параметрів слини та гістологічними даними епітеліальної тканини мигдаликів?

Відповідність дисертації, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота КЛИМЕНКО ХРИСТИНИ ПЕТРІВНИ «КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ І МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ СПРИЧИНЕНИМ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙН-БАРР» є самостійною науково завершеною працею, яка містить нові науково обґрунтовані вагомі результати, які дають можливість оптимізувати діагностично-лікувальний алгоритм ведення дітей з інфекційним мононуклеозом. Дисертаційна робота Клименко Х.П., подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», за актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, науково-практичною вагомістю, обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40 та пунктам 10,11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 № 167, а її автор заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

**Зав. кафедри дитячих хвороб
медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»,
д.мед.н., професор**

Олеся ГОРЛЕНКО

Підпис зав. кафедри дитячих хвороб
медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»,
д.м.н., професора Горленко О.М. завіряю:

Вчений секретар ДВНЗ

Олена МЕЛЬНИК

