

## Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Крамарьова Сергія Олександровича на дисертаційну роботу Колесник Я.В. «Удосконалення прогнозування перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу у дітей на підставі клініко-імунологічних проявів хвороби та структурної організації лімфоцитів крові хворих», представлену до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми не викликає сумніву, оскільки герпесвірусні інфекції залишаються актуальною проблемою сучасної педіатрії. Насамперед це пов'язано з їх широким розповсюдженням, здатністю до довічної персистенції з періодичною активацією та переходом латентних форм в маніфестні і генералізовані. На думку експертів ВООЗ, в даний час мова йде про пандемію герпесвірусних інфекцій: до 90% дорослого і дитячого населення планети інфіковано герпес-вірусами, при цьому у 50% з них відзначають маніфестні форми інфекції.

Інфекційний мононуклеоз є найбільш поширеним, характерним клінічним проявом герпесвірусних інфекцій. Результати досліджень останнього десятиліття змушують переглянути ставлення до даного захворювання як до абсолютно доброякісного і довести можливість його несприятливого перебігу з формуванням, в ряді випадків, патологічних змін, загрозливих життю хворого.

Слід відзначити, що за останні роки досягнуті певні успіхи у вивченні етіології, клініки та лабораторної діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей. Однак деякі складові патогенезу хвороби лишаються не до кінця вивченими, дискутабельними з наукової та практичної точок зору, особливо пов'язані з формуванням несприятливого перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу.

На сучасному етапі вченими досить докладно описані питання імунорегуляції інфекційного мононуклеозу. У доступній літературі вказується на важливу роль клітинної і гуморальної ланок імунітету у формуванні перебігу та виходів багатьох інфекційних захворювань, в тому числі інфекційного мононуклеозу. Однак, не

дивлячись на інтенсивні дослідження ролі факторів імунітету, до цього часу не розроблені методи ранньої діагностики несприятливого перебігу та виходів ІМ у дітей, які спираються на клініко-імунологічні показники. Залишаються невирішеними і надзвичайно складними питання структурної організації імунокомпетентних клітин, що визначають адекватність і своєчасність імунної відповіді хворих, а звідси і розвиток можливих варіантів перебігу та виходів захворювання.

В цьому зв'язку комплексний аналіз подібних досліджень є надзвичайно важливим, як для медичної науки, так і для практики. Результати даного дослідження можуть бути джерелом розробки нових шляхів прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, що дозволить своєчасно провести необхідні лікувальні заходи, які в подальшому допоможуть уникнути небажаних його виходів.

*Метою дослідження* було удосконалити ранню діагностику перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей на підставі аналізу клінічних проявів захворювання, встановлення особливостей структурної організації лімфоцитів крові та імунного стану хворих.

*Завдання дослідження* відображають шляхи та засоби реалізації мети. Звертає на себе увагу, що вирішення поставлених задач і досягнення мети здійснено в логічному взаємозв'язку і повній мірі.

Наукова новизна полягає в тому, що дисертантом дисертантом були виявлені клініко-параклінічні особливості сучасного інфекційного мононуклеозу з гострим і затяжним перебігом у дітей. Порівняльний аналіз результатів обстеження хворих двох груп дозволив виявити особливості захворювання у них, встановити діагностичні інформативні критерії перебігу хвороби та визначити домінуючу імунопатогенетичну його основу.

Автором проаналізовано рангову значущість цитокінів, клітинної та гуморальної ланок імунітету в патогенезі інфекційного мононуклеозу з різним його перебігом, що без сумніву, може служити основою для розробки нових методів прогнозування перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу, що і зробив автор і



що підтверджено двома Державними патентами України на корисну модель і є важливим в розумінні формування клінічної картини, специфіки терапевтичних підходів до лікування хворих.

Дисертантом вперше з'ясовано, що порушення біофізичної організації структури лімфоцитів впливають на формування клінічного варіанту перебігу ІМ. При цьому у хворих із гострим перебігом хвороби в її дебюті відзначається помірне зниження в'язко-еластичних властивостей вказаних клітин і підвищення проникності їх цитоплазматичної мембрани, тоді як при затяжному перебігу ці порушення достовірно виражені більш значуще (Державний патент України на корисну модель № 138373 від 25 листопада 2019 р. бюл. № 22).

Автором доведено, що у частини дітей ( $\approx 5\%$ ) в періоді ранньої реконвалесценції (через 6-18 місяців) не відбувається відновлення структурного стану лімфоцитів крові, що призводить до вичерпання їх функціональних можливостей, а звідси - виникають передумови розвитку онкогематологічної патології (Державний патент України на корисну модель № 138303 від 25 листопада 2019 р. бюл. № 22).

Практична значущість роботи обумовлена, в першу чергу суттєвим розширенням діапазону знань практичного лікаря щодо патогенезу ІМ у дітей, що дозволяє більш об'єктивно прогнозувати вірогідний перебіг захворювання, обґрунтовано визначати обсяг терапевтичного втручання та намітити напрямки удосконалення медичної реабілітації реконвалесцентів.

Практичній охороні здоров'я надано алгоритм прогнозування перебігу ІМ на етапах ранньої маніфестації захворювання, який заснований на підсумовуванні показників інформативності клінічних проявів хвороби та структурно-функціонального стану лімфоцитів крові хворих. Впровадження його в різні регіони України підтвердило його високу інформативність та прогностичну цінність.

***Оцінка змісту дисертації, її завершеність у цілому, зауваження.***

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи кафедр педіатричного та інфекційного профілю Харківського національного

медичного університету «Удосконалення діагностики порушень адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0118U000925).

Дисертація побудована за класичною схемою та містить усі необхідні розділи, в тому числі анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел, додаток. За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових праць, з них 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 – у моноавторстві), і 1 стаття у виданні, що індексується у базі SCOPUS, 4 – Державних патенти України на корисну модель; 19 – у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів різного рівня. Роботу викладено за загальноприйнятою формою на 191 сторінках машинописного тексту. Бібліографія складається з 231 джерел (кирилицею – 162, латиницею – 69). Робота містить 41 таблицю, 7 рисунків.

Робота включає всі розділи, що передбачені вимогами.

*Огляд літератури* свідчить про ерудицію автора з питань, що вивчались, написаний гарною літературною мовою, читається із цікавістю. В цьому розділі викладено сучасні погляди на етіологію, епідеміологію, патогенез, клініку та лабораторну діагностику, терапію інфекційного мононуклеозу. Вказана суперечливість результатів, отриманих різними авторами з вивчення клініко-імунологічних параметрів різного перебігу захворювання. Викладений матеріал свідчить про широкий кругозір автора та його ерудицію.

Зауважень по даному розділу немає.

*Розділ 2* в повній мірі відображає правильність підбору хворих в якості об'єкта спостереження та обстеження, адекватність вибору методів дослідження, які включають визначення показників біофізичної організації цитоплазматичної мембрани і внутрішньоклітинного середовища лімфоцитів крові хворих, відносну кількість CD 3<sup>+</sup>, CD 4<sup>+</sup>, CD 8<sup>+</sup>, CD 22<sup>+</sup> – лімфоцитів крові, кількісне визначення імуноглобулінів А, М, G і інтерлейкінів ІL-1β, -4, ФНПа. Отримані результати математично оброблені сучасними методами статистичного аналізу.

*Власні дослідження* представлені у 3 розділі, які присвячені питанням клініко-параклінічної діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей з гострим та



несприятливим його перебігом. На підставі порівняльного аналізу клініко-параклінічних показників встановлено, що у дітей різний перебіг інфекційного мононуклеозу має діагностичні відмінності. Здобувач встановив, що клінічними ознаками розвитку затяжного перебігу ІМ в дебюті захворювання є: виражений лімфопроліферативний та гепатолієнальний синдроми. Автором відзначено, що затяжний перебіг ІМ формується на тлі дисбалансу прозапальних і протизапального цитокінів, що полягає у відносному домінуванні протизапального цитокіну ІЛ4 над прозапальними цитокінами ІЛ1 і ФНП $\alpha$ , а також - на тлі підвищеного вмісту CD22 і зниження антитілогенеза. Показано, що порушення біофізичної організації структури лімфоцитів впливають на формування клінічного варіанту перебігу ІМ.

Автором з'ясовано, що в періоді реконвалесценції у хворих із затяжним перебігом до гострого його перебігу встановлюються більш виражені порушення імунітету у вигляді депресії Т-, і В-систем імунітету і гіперпродукції ІЛ-1, ФНП $\alpha$  та ІЛ-4, а також зберігаються порушення біофізичної організації структури лімфоцитів хворих із затяжним перебігом у вигляді збільшення значень швидкості проникнення електронного парамагнітного резонансу спинових зондів і зниження мікрів'язкості внутрішньоклітинного середовища лімфоцитів.

Слід наголосити, що розділ добре ілюстрований, що є цінним при її аналізі. У цій главі автор наводить схему рангової структури за значимістю вивчених факторів у імунопатогенезі інфекційного мононуклеозу у дітей з різним його перебігом. Автором виділені вказані відмінності і в подальшому проаналізовано, з позицій літературних даних, і свою думку.

*Розділ 4* присвячений розробці алгоритму діагностики варіантів перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей. З цією метою здобувач проаналізував інформативність показників біофізичної організації лімфоцитів крові хворих, клініко-параклінічних і імунних показників, встановив їх діагностичну цінність й розробив алгоритм, заснований на простому підсумуванні цифрових параметрів діагностичних коефіцієнтів. Усе це дає можливість обґрунтовано визначати обсяг терапевтичного втручання та намітити напрямки удосконалення медичної реабілітації реконвалесцентів, що є дуже цінним в науковому та практичному плані.

У розділі 5 «Значимість показників структурно-функціонального стану лімфоцитів крові в прогнозуванні онкогематологічних (ОГЗ) захворювань у дітей, які перенесли інфекційний мононуклеоз» автором встановлено, що у дітей із затяжним перебігом ІМ структурно-функціональний стан лімфоцитів крові в періоді реконвалесценції захворювання аналогічний хворим з ОГЗ в дебюті захворювання. Здобувач передбачає що, у частини дітей в періоді реконвалесценції ІМ не відбувається відновлення структурного стану лімфоцитів крові, що призводить до вичерпання їх функціональних можливостей, а звідси - виникають передумови розвитку ОГЗ. Це є новим, надзвичайно цікавим і цінним в плані подальшого вивчення як герпесвірусних інфекцій, так і онкогематологічних захворювань.

*Розділ «Аналіз та узагальнення результатів»* узагальнює отримані дані. Результати аналізуються з урахуванням даних великої кількості літературних джерел і своєї думки, відповідає всім вимогам до подібних розділів.

*Висновки та практичні рекомендації* повністю відповідають поставленій меті, завданням. Вони сформульовані чітко, ретельно зважені, відображають суть роботи.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, в процесі рецензування виникли деякі зауваження, які суттєво не впливають на якість роботи:

1. Мають місце окремі граматичні та стилістичні помилки, зустрічаються русизми.

2. Деякі розділи перевантажені цифровим матеріалом.

Однак наведені зауваження носять непринциповий характер і суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

В порядку дискусії, хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. За якими критеріями визначалася група «практично здорових» дітей? Чи було їх обстеження погоджено комісією з біоетики?
2. За якими критеріями визначався затяжний перебіг ІМ?
3. Відношення до хронічного перебігу ІМ?
4. Чому взяті у дослідження окремі ІЛ, такі як ФНП, ІЛ 1, ІЛ 4?



## Висновок

Таким чином, дисертаційна робота Колесник Яни Володимирівни на тему «Удосконалення прогнозування перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу у дітей на підставі клініко-імунологічних проявів хвороби та структурної організації лімфоцитів крові хворих» є закінченою науковою працею, яка виконана на сучасному методичному й методологічному рівнях із застосуванням адекватних лабораторно-інструментальних і статистичних методів під керівництвом доктора медичних наук, професора С.В. Кузнєцова, в якій запропоновано вирішення актуальної для педіатрії задачі – удосконалення діагностики варіантів перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу у дітей.

За своєю актуальністю, науковою і практичною новизною дисертація Я.В. Колесник на тему «Удосконалення прогнозування перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу у дітей на підставі клініко-імунологічних проявів хвороби та структурної організації лімфоцитів крові хворих» відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

### Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри дитячих

інфекційних хвороб

Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця, м. Київ



Свідчую  
В.І. СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ  
*С.О. Крамарьов*  
2021

Крамарьов С.О.