

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук,

професорки Чернишової Л.І.

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 за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

Епштейн-Бар вірус (ВЕБ), який є основною причиною інфекційного мононуклеозу, найбільш розповсюджений в людській популяції серед інших герпесвірусів. Більшість людей не помічають, що вони інфіковані. Первина ВЕБ інфекція може проявлятися інфекційним мононуклеозом (ІМ), частота якого залишається високою. В Україні ІМ входить в першу десятку інфекційних захворювань у дітей. Незважаючи на самолімітуючий перебіг ІМ, при ньому можуть виникати серйозні ускладнення. ВЕБ відноситься до онкогенних вірусів. Інфіковані В-клітини можуть бути причиною В-клітинних новоутворень в умовах ослабленого імунітету. Також хронічна активна ВЕБ інфекція віднесена до ВЕБ-позитивних Т- або НК-клітинних новоутворень. В наш час розробляються методи лікування цих захворювань. Ефективність терапевтичних засобів покращується, якщо розпочати лікування до розвитку цих захворювань. В цьому може допомогти прогнозування онкогематологічних ускладнень, розробці якого присвячена дисертаційна робота Колесник Я.В. Актуальність роботи не викликає сумнівів.

Задача, яка поставлена перед дисертантом, тяжка для виконання. Треба відмітити добре розроблений дизайн дослідження. Під наглядом перебувало 467 дітей, хворих на ІМ ВЕБ етіології з гострим та затяжним перебігом хвороби та 24 дитини з онкогематологічними захворюваннями (ОГЗ) в дебюті

захворювання. Важливо, що 7 дітей знаходились під наглядом дисертанта під час їх хвороби затяжною формою ІМ і у яких через 6-18 місяців розвинулося ОГЗ. Слід відмітити й підбір методик обстеження, які адекватні поставленій меті. Для оцінки результатів вивчення біофізичної організації цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові обстежена група здорових дітей (контроль).

Достатня кількість дітей, які були під спостереженням, добре продуманий дизайн дослідження і методик обстеження дозволили отримати достовірні дані і сформулювати обґрунтовані висновки.

Наукова новизна

Сформульовані нові імунно-патогенетичні механізми формування різних варіантів клінічного перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології в дітей.

Виявлено, що найбільш інформативними прогностичними клінічними ознаками в дебюті хвороби є: наявність та вираженість гепатолієнального і лімфопроліферативного синдромів.

Показано, що затяжний перебіг хвороби формується на фоні дисбалансу про-і протизапальних цитокінів, що полягає в домінуванні вмісту ІЛ 4 над ІЛ 1, ФНПа. В подальшому характерні високі цифри рівнів ІЛ 1 та ІЛ 4 і нижча реакція ФНПа. Аналогічні періоду реконвалесценції затяжного перебігу ІМ зміни цитокінового профілю спостерігаються у дітей з онкогематологічною патологією в дебюті хвороби.

Встановлено, що затяжний перебіг ІМ формується на тлі підвищеного вмісту СД22 і зниження антитілогенезу.

Розкрито механізми розвитку затяжного перебігу ІМ. Виявлено, що у хворих із затяжним перебігом захворювання зберігаються підвищені показники проникності мембрани лімфоцитів і знижені рівні в'язко-еластичних властивостей їх внутрішньоклітинного середовища.

Вперше показано, що в періоді реконвалесценції у більшої частки хворих з гострим перебігом ІМ відзначається нормалізація біофізичної

організації структури лімфоцитів, а у хворих із затяжним перебігом захворювання виявляється підвищення проникності мембрани лімфоцитів і зниження в'язко-еластичних властивостей їх внутрішньоклітинного вмісту. Це може бути одним із факторів, які сприяють дисфункції лімфоцитарної ланки імунітету і призводить до пролонгації захворювання.

Дисертантом вперше з'ясовано, що порушення біофізичної організації структури лімфоцитів впливають на формування клінічного варіанту перебігу ІМ.

Виявлено, 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.

Особливої уваги заслуговують дані про те, що серед дітей з ІМ, які були під спостереженням дисертанта, 7 дітей розвинули ОГЗ через 6-18 місяців після одужання. Це практично у 1,5% дітей ОГЗ могло бути ускладненням ЕБВ інфекції. У дітей з ОГЗ, які не хворіли на ІМ, але мали маркери ЕБВ, важко визначити, чи інфекція мала значення в їх виникненні, через велику розповсюдженість носійства ЕБВ. Дисертантом вперше встановлено, що показники проникності мембрани лімфоцитів і зниження в'язко-еластичних властивостей їх внутрішньоклітинного вмісту дуже схожі в дебюті ОГЗ в обох групах і у частини дітей з затяжним перебігом ІМ. Ці показники заслуговують подальших досліджень, як можливі, онкомаркери.

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

На підставі клініко-імунологічних показників та структурної організації лімфоцитів крові розроблена та впроваджена в роботу практичної

ланки охорони здоров'я прогностична таблиця, використання якої на ранніх етапах маніфестації патологічного процесу дає можливість з високою точністю (95%) прогнозувати варіант перебігу ІМ у дітей. що дозволить об'єктивно прогнозувати вірогідний перебіг захворювання, обґрунтовано визначати обсяг терапевтичного втручання та намітити напрямки удосконалення медичної реабілітації реконвалесцентів.

Автором розроблено високоінформативні методи прогнозування перебігу ІМ у дітей, які базуються на клінічних показниках, цифрових характеристиках клітинної та гуморальної ланок імунітету, реакції інтерлейкінів, показниках структурної організації лімфоцитів крові хворих в дебюті захворювання, що підтверджено трьома державними патентами на корисну модель.

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.

Крім того, дисертантом розроблено метод прогнозування можливого розвитку онкогематологічного захворювання в дітей з Епштейна-Барр вірусною інфекцією, заснований на показниках біофізичної організації цитоплазматичної мембрани і внутріклітинного середовища лімфоцитів крові в періоді їх реконвалесценції, що підтверджено одним державним патентом на корисну модель.

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.

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. Підведений підсумок або коротке резюме аналізу літературних даних, що дуже цінно і характеризує автора як логічно мислячої людини, здатний аналізувати й робити висновки.

Зауважень по даному розділу немає.

Розділ 2 відображає правильність методичного і методологічного підходу до виконання роботи. Автором доцільно і вірно виконано підбір хворих в якості об'єкта спостереження та обстеження, вибір методів дослідження, які включають визначення показників біофізичної організації цитоплазматичної мембрани і внутрішньоклітинного середовища лімфоцитів крові хворих, відносну кількість CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+– лімфоцитів крові, кількісне визначення імуноглобулінів А, М, G і інтерлейкінів IL-1, -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 проаналізував клініко-параклінічні критерії прогнозування варіантів перебігу захворювання і встановив, що клінічними ознаками розвитку затяжного перебігу ІМ в дебюті захворювання є: виражений лімфопроліферативний та гепатолієнальний синдроми. Автором встановлено, 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 α , а також - на тлі підвищеного вмісту CD22 і зниження антитілогенеза. Здобувачем з'ясовано, що порушення біофізичної організації структури лімфоцитів впливають на формування клінічного варіанту перебігу ІМ. 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 адекватні меті, завданням. сформульовані чітко, ретельно зважені і обмислені.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли **деякі зауваження і пропозиції**, зокрема деякі таблиці перевантажені, що знижує сприйняття даних. В огляді літератури не згадується про особливості ЕБВ інфекції у імунокомпрометованих пацієнтів, хоча відомо, що цей вірус опортуніст. Однак наведені зауваження носять непринциповий характер і суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

При вивченні матеріалів дисертації виникли питання:

1. Які саме онкогематологічні захворювання були у дітей, які були під спостереженням?
2. Чи застосовували гормони в лікуванні ІМ, як часто?
3. Яка Ваша думка, чи можливо призначати противірусні препарати або ритуксиніб при прогнозі серйозних ускладнень при ІМ? Чи є такі дані в літературі?

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», виконана на сучасному методичному й методологічному рівнях із застосуванням адекватних лабораторно-інструментальних і статистичних методів під керівництвом доктора медичних наук, професора С.В. Кузнецова, 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, а сам автор заслуговує присвоєння вченого ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – педіатрія.

Опонент:

доктор медичних наук, професорка

Чернишова Людмила Іванівна,

Національна медична академія післядипломної

освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

професорка кафедри дитячих інфекційних

хвороб та дитячої імунології



Чернишова

МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПОСЛІДДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
УЧЕТНУ АСВІДЧУЮ
СЕКРЕТАР

Чернишова