

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету ХАРЧЕНКО ЮРІЯ ПЕТРОВИЧА на дисертаційну роботу Слєпченко Маргарити Юрїївни на тему: «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит», на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія».

Актуальність теми дисертації

Останнім часом у доступній літературі з'являється все більше робіт присвячених вивченню реакції імунної системи на герпесвірусну інфекцію, а також впливу її латентної та активної форм на перебіг ряду захворювань різної етіології, у тому числі й інфекційної. Але висновки науковців стосовно цього питання мають суттєві відмінності. Одні вказують на пригнічення імунної відповіді та погіршення перебігу соматичної та інфекційної патології, а інші встановили позитивний вплив у вигляді розвитку перехресної відповіді специфічних до герпесвірусів цитотоксичних Т-лімфоцитів у відповідь на інші інфекційні агенти.

Згідно з даними ВООЗ інфікування ЦМВ та ВГЛ-6 типу відбувається переважно впродовж перших трьох років життя, що підтверджується наявністю специфічних антитіл приблизно у 60% дітей даної вікової категорії, а серопозитивність до ЕБВ серед дітей до 5 років складає приблизно 50%. Актуальність визначення впливу герпесвірусів на імунну відповідь дітей обумовлено широкою розповсюдженістю герпесвірусної інфекції серед дитячого населення та відсутністю однозначної точки зору науковців, щодо характеру впливу герпесвірусів на реакції імунної системи.

Іншою актуальною проблемою сучасної педіатрії, якій приділяють багато уваги вітчизняні та закордонні організації по контролю за інфекційними хворобами, є ротавірусна інфекція. За даними Європейського центру профілактики та контролю захворювань ротавіруси є основною причиною

важких діарейних захворювань у дітей раннього віку в усьому світі. До п'ятирічного віку більшість дітей, незалежно від соціально-економічного становища, інфікуються принаймні один раз і потребують медичної допомоги через значну втрату рідини. Розповсюдження вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції значно знизило кількість летальні випадки, але рівень госпіталізації залишається достатньо високим, що обґрунтовує необхідність пошуку факторів які впливають на важкість перебігу ротавірусного гастроентериту.

Отже, широка розповсюдженість ротавірусної та герпетичної інфекції серед дітей молодшого віку та відсутність робіт, які б вивчали вплив латентної та активної форм герпесвірусної інфекції на клініко-параклінічні та імунні параметри дітей хворих на ротавірусний гастроентерит у різні періоди захворювання, обумовлює актуальність даного дисертаційного дослідження.

Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача

Робота виконана у Харківському національному медичному університеті в рамках науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб «Значення герпесвірусної інфекції у формуванні клінічного перебігу шлунково-кишкових захворювань інфекційної етіології у дітей». № державної реєстрації 0120U102471. У роботі було використано сучасні методи досліджень та аналізу даних. Результати отримані у ході дисертаційного дослідження піддані необхідній обробці методами математичного аналізу, а отримані результати та висновки, які логічно випливають з результатів дослідження, відповідають меті та завданням. Основні положення та висновки дисертаційного дослідження опубліковано у двадцяти чотирьох роботах різного рівня, у тому числі 2 статті у журналах, що індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science та 3 статті у фахових виданнях України.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації

Дисертація оформлена відповідно державним стандартам і діючим

вимогам МОН України.

Анотація викладена українською та англійською мовами і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У Вступі дисертантом обґрунтована актуальності теми наукової роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено дані щодо структури, обсягу дисертації і кількості публікацій.

Огляд літератури освітлює сучасні погляди на епідеміологію, клініку і патогенез ротавірусної та герпесвірусної інфекцій. Автором підкреслено актуальність та дискутабельність питань впливу герпесвірусів на імунну відповідь організму хазяїна та характер перебігу інших хвороб на теперішній час, що і стало підґрунтям для проведеного дисертантом дослідження. Переважна кількість проаналізованих літературних джерел, видані впродовж останніх 5 років.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» надано детальну характеристику груп хворих, чітко описані дизайн дослідження, критерії включення та виключення, методики обстеження та статистичного аналізу використаних у дисертації. Розділ містить дані щодо клініко-параклінічних та імунних показників дітей з моно-ротавірусною інфекцією, параметри якої взято як контрольні. Загалом обстежено 119 дітей віком від 12 до 36 місяців хворих на ротавірусний гастроентерит, яких було розділено на 3 групи залежно від наявності або відсутності інфікування вірусами групи герпес та активності герпесвірусної інфекції. Кількість хворих у групах порівняння була достатньою для проведення статистичного аналізу.

У третьому розділі автор проаналізувала вплив латентної герпесвірусної інфекції на клінічні та імунні параметри ротавірусного гастроентериту.

Отримані дані свідчать про те, що наявність в дітей латентної форми герпесвірусної інфекції безпосередньо впливає на механізм імунної відповіді, змінюючи вміст Т-лімфоцитів, особливо цитотоксичних, а також інтерлейкінів та імуноглобулінів, що врешті-решт впливає на інтенсивність клінічних проявів

захворювання.

Про наявність відмінностей у реагуванні імунної відповіді в дітей інфікованих та неінфікованих герпесвірусами свідчать також і різні системоутворюючі показники виділені при проведенні кореляційного аналізу.

У четвертому розділі описано відмінності у клінічній картині, а також серед параметрів клінічного аналізу крові та реакції імунної системи у гострий період та період ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту, залежно від типу герпесвірусу яким інфікована дитина. Проведений аналіз вказує на те, що ЦМВ, ЕБВ та ВГЛ-6 мають багато в чому схожий вплив на параметри ротавірусної інфекції, але ряд встановлених достовірних відмінностей спонукає зробити висновок, що наявність латентної герпесвірусної інфекції обумовленої вірусом Епштейна-Бар найбільше змінює показники клінічного аналізу крові та імунні параметри організму-хазяїна, що підкреслює імуносупресивні властивості Епштейна-Барр вірусу.

У п'ятому розділі дисертантом проведено порівняння параметрів дітей в яких відбулась активація латентної герпесвірусної інфекції до періоду ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту порівняно з пацієнтами другої групи, в яких не було зареєстровано активації латентної форми герпесвірусної інфекції. Отримані дані свідчать про те, що активація герпесвірусної інфекції, в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, відбувається на тлі зниженого імунорегуляторного індексу у гострий період захворювання, а у період ранньої реконвалесценції характеризується лімфоцитозом, збереженням підвищеного вмісту CD 16+ клітин та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ФНП- α), що, на думку автора, призводить до пролонгації клінічних симптомів ротавірусної інфекції.

Шостий розділ дисертаційного дослідження присвячено розробці математичних моделей та алгоритмів, які допоможуть діагностувати в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит латентну чи активовану форму герпесвірусної інфекції з подальшою конкретизацією типу герпесвірусу. Більшість запропонованих моделей включає лише дані анамнезу, клінічні параметри та показники клінічного аналізу крові, що робить їх доступними для практичної ланки охорони здоров'я.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів», автором представлено

підсумкове узагальнення отриманих результатів та їх зіставлення з науковими положеннями представленими у доступних літературних джерелах.

Дисертаційну роботу завершують 5 висновків та 5 практичних рекомендацій, які є обґрунтованими, відповідають поставленій меті, завданням та узагальнюють основні положення проведеного дисертаційного дослідження.

Новизна отриманих результатів та повнота викладення їх в опублікованих роботах

За результатами дисертаційного дослідження Слєпченко Маргарити Юрїївни «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит», доповнено наукові дані, щодо впливу герпесвірусної інфекції на клінічну картину ротавірусного гастроентериту. Наявність інфікування герпесвірусами асоціюється з достовірно нижчими цифрами температурної реакції та меншою кратністю блювання, у гострий період ротавірусної інфекції, та пролонгацією тривалості лихоманки, катарального синдрому та діареї впродовж хвороби. У роботі вперше представлені особливості впливу різних вірусів групи герпес на клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції. При цьому, найбільшу кількість достовірних змін встановлено в дітей інфікованих Епштейна-Барр вірусом, а найменшу серед пацієнтів в яких ротавірусний гастроентерит перебігав на тлі інфікування ВГЛ-6 типу. При аналізі впливу ЦМВ та ВГЛ6 типу на клінічну картину ротавірусної інфекції та імунну відповідь дітей також встановлено певні відмінності, що свідчать про різні механізми взаємодії бета- герпесвірусів з імунною системою.

Розроблено алгоритми ранньої діагностики наявності інфікування конкретними герпесвірусами (ЕБВ, ЦМВ, ВГЛ-6 типу) дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, на підставі клінічної картини, параметрів клінічного аналізу крові та вмісту кетонових тіл у сечі, що має перспективне значення у зниженні фінансових витрат на діагностичні заходи. Окрім цього, встановлено граничні значення тривалості лихоманки, рівня лімфоцитів, відносного вмісту CD8+ клітин, концентрації ІЛ-4 та ФНП- α , які можна

використати для прогнозування наявності латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Вищезазначені наукові положення достатньою мірою освітлено у наукових публікаціях дисертанта.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, є достовірними та науково обґрунтованими, що підтверджується:

- аналізом статистичних даних, публікацій та фундаментальних наукових праць зарубіжних та українських вчених, присвяченим ротавірусній та герпетичній інфекціям;

- обстеженням достатньої кількості хворих з подальшим аналізом отриманих результатів за допомогою сучасних статистичних методів обробки даних;

- впровадженням пропозицій дисертанта у педагогічну діяльність кафедр педіатричного профілю вищих медичних навчальних закладів та практичну ланку охорони здоров'я, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Отже викладені у дисертаційній роботі положення, висновки і рекомендації повністю відображають результати проведеного дослідження, є достовірними та науково-обґрунтованими.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Під час виконання дисертаційного дослідження здобувачем особисто проведено бібліографічний пошук, аналіз літератури, з проблеми що вивчалась, визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн, сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. У роботі використані методи емпіричного дослідження (порівняння, підрахунок,

узагальнення) та математично-статистичні методи: визначення медіанних значень показників, розрахунок коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена. За допомогою логістичного та мультиноміального регресійного аналізу визначено асоціації між показниками, з подальшою побудовою математичної моделі для прогнозування наявності латентної та активної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Аналіз дисертаційної роботи дозволяє зробити висновок про достатній рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отриманні результати сприяють теоретичному поглибленню розуміння впливу латентної герпесвірусної інфекції на клініко-параклінічні та імунні параметри дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Розроблені алгоритми діагностики наявності інфікування герпесвірусами дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, що ґрунтуються лише на анамнестичних та клініко-параклінічних показниках, сприятимуть зменшенню застосування інвазивних методів дослідження та фінансового навантаження на пацієнта, що має в цілому вагоме значення в педіатрії.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати отримані у ході дисертаційного дослідження Слєпченко Маргарити Юрїївни, щодо впливу латентної та активної форм герпесвірусної інфекції на клінічну картину та імунну відповідь дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, рекомендуються для використання у діяльності кафедр медичних навчальних закладів та у роботі лікарів практичної ланки охорони здоров'я.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації за допомогою сервісу пошуку текстових запозичень «Unicheck», не було виявлено ознак

академічного плагіату, самоплагіату та фальсифікації, рівень оригінальності роботи є достатнім. Отримані результати підтверджують, що рукопис Слєпченко Маргарити Юріївни є оригінальною роботою.

Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації

Дисертаційна робота Слєпченко М.Ю. є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до змісту та оформлення немає.

В якості загальних зауважень можна відмітити:

1. Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.
2. Розділ 4 дещо переобтяжений масивними таблицями, що ускладнює сприйняття даних дослідження.

Вище зазначені зауваження не впливають на науково-практичну цінність дисертації.

У межах наукової дискусії автору пропонується відповісти на такі питання:

1. Чому для дослідження впливу вірусів групи герпес на реакцію цитокінів крові було обрано саме ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ФНП- α ?
2. Чим Ви пояснюєте вищі рівні ФНП- α та ІЛ-4 у в дітей з латентною формою герпесвірусної інфекції?
3. Яке прогностичне значення має наявність латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Слєпченко Маргарити Юріївни «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит», є завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, що сприяють вирішенню важливою наукової задачі медицини – поглиблення знань, щодо впливу герпесвірусів на клініко-лабораторні та імунні параметри ротавірусної інфекції в дітей та оптимізація

діагностики герпесвірусної інфекції, що сприяє зменшенню інвазивних маніпуляцій та фінансового навантаження на пацієнтів.

За науково-методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичними рекомендаціями дисертаційна робота повністю відповідає вимогам постанови «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

Одеського національного медичного університету



Ю.П. Харченко



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:57:14 30.05.2023

Назва файлу з підписом: Відгук офіційного опонента Харченко Ю.П..pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 361.4 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук офіційного опонента Харченко Ю.П..pdf

Розмір файлу без підпису: 343.3 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Харченко Юрій Петрович

П.І.Б.: Харченко Юрій Петрович

Країна: Україна

РНОКПП: 1911008938

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:57:09 30.05.2023

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF97040000003DE2240089851401

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований