

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувачки

кафедри дитячих інфекційних хвороб

Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Незгоди Ірини Іванівни

на дисертаційну роботу Слєпченко Маргарити Юрїївни

на тему: «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит», яка подана до Разової спеціалізованої вченої ради при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

1. Актуальності обраної теми дисертації

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією із важливих проблем охорони здоров'я, не зважаючи на досягнуті успіхи у вдосконаленні діагностики та лікувальної тактики. Впродовж багатьох років вони займають одне з провідних місць у структурі інфекційної захворюваності в дітей і поступаються лише респіраторно – вірусним інфекціям.

Згідно даним ВООЗ в світі щорічно реєструється до 1,7 мільярдів випадків діарейних захворювань. Вони є однією з 5 провідних причин смерті, з переважним поширенням серед дітей до 5 річного віку.

За останні роки відмічається чітка тенденція в зміні етіологічної значимості патогенов, які викликають гострі кишкові інфекції у дітей. Не викликає сумніву той факт, що провідна роль серед них тепер належить вірусам, які обумовлюють 50 – 80 % ГКІ у дітей. Особливе значення сьогодні займає ротавірусна інфекція. У світі щорічно реєструється до 180 млн. діарейних захворювань ротавірусної етіології. Особливу небезпеку ця інфекція створює для дітей раннього віку. Вона є найбільш розповсюдженою причиною тяжкої дегідратуючої діареї. Щороку ротавірусна інфекція є причиною смерті близько 200 тис. дітей. В Україні частота ротавірусного гастроентероколіту в загальній структурі кишкових інфекцій складає від 23 до 50 %, а серед дітей до трьох років – перевищує 60%.

В літературі достатньо ґрунтовно представлені матеріали по особливостям клінічної симптоматики, лабораторній діагностиці, лікуванню. Разом з тим, попри міжнародні рекомендації з ведення хворих на ротавірусну інфекцію, які постійно оновлюються, та вакцинопрофілактику, захворюваність на цю інфекцію залишається високою, що спонукає науковців до пошуку додаткових факторів, які можуть впливати на перебіг даного захворювання. Однією з таких потенційних причин може бути супутнє інфікування герпесвірусами, які є достатньо поширеними серед дитячого населення.

У сучасній літературі питання впливу латентної чи активної форм герпесвірусної інфекції на супутні захворювання залишається дискусійним. Одні стверджують, що латентна герпесвірусна інфекція сприяє розвитку вторинного імунодефіциту, а інші навпаки описують імуномодельючий ефект. Відсутність єдності думок різних дослідників у даному напрямку, диктує необхідність більш детального вивчення впливу герпетичної інфекції на імунну відповідь у хворих на ротавірусний гастроентероколіт. Тому тема дисертаційної роботи, яку вибрала Слєпченко Маргарита Юріївна актуальна, а наукове дослідження вчасне та необхідне.

2. Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача

Дисертація виконана на високому науково – методичному рівні, забезпечена якісно проведеним патентно – інформаційним пошуком. Чітко визначена мета дослідження та завдання. Застосовані в дисертаційній роботі дослідження достатні для виконання поставлених задач. Дисертант в основному використовує імунологічні методи: вивчається стан клітинної ланки імунної відповіді шляхом встановлення відносного та абсолютного вмісту (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{16}^+ та CD_{22}^+), цитокинової відповіді (інтерлейкінів 1β , -4 , ФНП - CD_4^+ , CD_8^+ , α), а також гуморальної ланки імунітету (вміст IgM, IgA, IgG) в сироватці крові.

Спостерігається ретельне виконання статистичної обробки отриманих результатів дослідження у ліцензованих програмах статистичного аналізу. Вищезазначене дозволило автору отримати достовірні результати стосовно конкретних показників в групі дослідження, так в групах порівняння. Основні положення дисертації та висновки, логічні, відповідають завданням дослідження та

отриманим результатам. Вони зроблені після ретельного узагальнення та аналізу отриманих результатів.

Дослідження узгоджено з Комісією з питань біоетики при Харківському національному медичному університеті та відповідає вимогам, нормам та основним положенням Гельсінської декларації щодо проведення біомедичних досліджень.

За матеріалами дисертації опубліковано 2 статті у журналах, що входять до міжнародної наукометричних баз «Scopus» та «Web of Science», та 3 статті, що входять до фахових видань України. Також результати дисертаційного дослідження представлені у вигляді доповідей та тез на фахових наукових конференціях різного рівня. Додатково результати дисертаційної роботи висвітлені у 2 публікаціях у мультидисциплінарному польському журналі. Загальна кількість робіт складає – 24.

3. Новизна представлених теоретичних та практичних результатів виконаних здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Поглиблені знання, щодо реалізації клітинної та гуморальної ланки імунної відповіді та цитокінів в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит на тлі латентної та реактивації герпесвірусної інфекції та удосконалені знань в імунопатогенезі патологічного процесу. Встановлено, що наявність латентної герпесвірусної інфекції у дітей з ротавірусним гастроентеритом характеризується низькими цифрами температурної реакції, меншою кратністю блювання у гострий період ротавірусної інфекції на тлі довшого, впродовж захворювання, збереження лихоманки, катарального та діарейного синдромів. Аналізуючи лабораторні дані встановлено, що у гострому періоді ротавірусного гастроентериту виявлені високі показники паличкоядерних нейтрофілів та еозинофілів, впродовж всього захворювання, визначаються достовірно вищі показники гемоглобіну та моноцитів.

Імунна відповідь дітей з латентною герпесвірусною інфекцією асоціюється із вищим рівнем CD₄⁺, CD₈⁺ Т клітин, концентрації ІЛ – 4 та ФНП – α на тлі зниженого відносного вмісту CD₁₆⁺ та CD₂₂⁺ лімфоцитів, показників імунорегуляторного індекса, ІgM та ІЛ – 1β.

Перебіг ротавірусного гастроентериту на тлі реактивації герпесвірусної інфекції характеризується довгою тривалістю лихоманки, діарейного синдрому, високим вмістом лімфоцитів, CD₁₆⁺, ІЛ – 1β та ФНП – α, на тлі низьких показників відносного вмісту еозинофілів та імунорегуляторного індекса .

Дисертантом проведений аналіз впливу різних типів герпес вірусів на клініко – параклінічні та імунні параметри у хворих на ротавірусний гастроентероколіт. Встановлено, що EBV - вірус на відміну від CMV та HHV6 – типу, має найбільший вплив дітей хворих на ротавірусний гастроентероколіт. Так, у даних пацієнтів виявлено достовірну нижчу кратність блювання, вищі рівні еозинофілів та лімфоцитів, достовірне зниження відносного вмісту CD₁₆⁺ клітин у гострий період, та вищу концентрацію ІЛ – 1 β у період ранньої реконвалесценції в порівнянні з хворими з рота вірусною інфекцією на тлі герпетичної інфекції.

Дисертанткою шляхом проведення мультиномінального регресійного аналізу виявлено найбільш інформативні клініко – лабораторні ознаки наявності латентної герпесвірусної інфекції в дебюті ротавірусної інфекції: це показники максимальної добової кратності блювоти, температурної реакції, термін виникнення катаральних явищ, абсолютний вміст лейкоцитів, палочкоядерних нейтрофілів, еозинофілів. Уперше на підставі вищезазначених параметрів було розроблено математичну модель латентної герпесвірусної інфекції у дітей, хворих на ротавірусний гастроентероколіт (Se - 87,3%, Sp – 81,8%)

Основні висновки дисертаційної роботи повністю висвітлені у публікаціях дисертанта, а кількість та обсяг друкованих робіт відповідають вимогам до публікацій основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22«Охорона здоров'я».

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

Дисертанткою Слєпченко М.Ю. чітко обґрунтована мета дослідження та визначені основні завдання та методи для їх виконання. Результати отримані на достатній кількості спостережень (обстежено 119 хворих з ротавірусною інфекцією). Основні методи дослідження, які використав автор є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. Усі результати дослідження піддані належній обробці статистичними методами з подальшою розробкою математичної моделі для прогнозування латентної герпесвірусної інфекції, які впроваджені у закладах практичної ланки охорони здоров'я різного рівня, а також піддані ретельному узагальненню та аналізу з використанням посилань на

результати вітчизняних та закордонних дослідників і їх аналітичному порівнянні (загалом – 186 використаних джерел наукової літератури, з них 114 – латиницею).

Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Поставлене наукове завдання дисертантом вирішено на високому рівні - успішно виконані усі чотири основних завдання дослідження та повністю досягнута поставлена мета дослідження. Дисертант показав високий науковий і методичний рівень виконання дисертаційного дослідження, визначив тему, мету та завдання роботи, виконав патентно – інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, статистично обробив результати дослідження, оформив дисертацію. Основні положення роботи та висновки обговорені з науковим керівником – д.мед.н., проф. Кузнєцовим С.В. і сформульовані автором самостійно.

Згідно з науково-методичним підходом, здобувачем проведено дослідження у кілька етапів. Спочатку був проведений детальний аналіз сучасного стану проблеми, що розглядається, з використанням інформації з різних джерел (публікацій вітчизняних та закордонних науковців, а також всесвітньої комп'ютерної мережі Інтернет). Наступним кроком сформульовано мета та задачі наукової роботи, описані критерії включення пацієнтів до дослідження та виключення. Наступний етап охоплював власне виконання наукового дослідження: набір та обстеження пацієнтів, розподіл їх за групами, аналіз та систематизація отриманих даних з подальшим застосуванням різних статистичних методів та розробкою математичних моделей прогнозування наявності та імовірності реактивації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Оформлення наукових публікацій, патентів, виконано дисертантом особисто. Таким чином, робота виконана на високому науково-методичному рівні, який відповідає вимогам, що висуваються до

дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22«Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит» є фрагментом ініціативної науководослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, термін виконання (2017 - 2022 р.).

Робота сприяє поглибленню знань, щодо впливу латентної герпесвірусної інфекції на клініко-параклінічні та імунні параметри дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Розроблені та апробовані математичні моделі наявності інфікування дітей герпесвірусами (CMV, EBV, HHV-6) з подальшим прогнозуванням їх активації, в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, дозволяють лікарям закладів охорони здоров'я підвищити рівень надання медичної допомоги дітям раннього віку.

З метою прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит рекомендується використовувати визначення у сироватці крові рівнів CD8+ лімфоцитів, ІЛ 4 та ФНП- α . Показники CD8+ лімфоцитів $\geq 24,5$ %, підвищення рівнів ІЛ 4 $\geq 6,7$ пг / мл та ФНП- $\alpha \geq 8,08$ пг/мл можна використовуватися як маркери наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Для прогнозування реактивації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит до періоду ранньої реконвалесценції рекомендовано використовувати такі параметри як збереження лихоманки довше ніж 5,5 днів, відносний вміст лімфоцитів понад 64,5% та концентрацію ФНП- α вище ніж 7,75 пг/мл.

Практичні рекомендації широко впроваджено в практичну роботу закладів охорони здоров'я України: КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (м. Харків), КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» (м. Одеса); КНП «Дитяча клінічна лікарня Св. Зінаїди» СМР (м. Суми), КНП «Обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня» (м. Вінниця); КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 1» ХМР (м. Харків); КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 14» ХМР (м. Харків);

КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 15» ХМР (м. Харків); навчальний процес кафедр інфекційного профілю: Харківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Сумського медичного університету.

7. Оцінка змісту та оформлення наукової роботи

Дисертаційна робота Слєпченко М.Ю. викладена українською мовою на 197 сторінках друкованого тексту. Дисертація написана відповідно до вимог, які висуваються до дисертаційних робіт та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу присвяченому матеріалам та методам дослідження, 4-х розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Робота містить 33 таблиці та ілюстрована 14 рисунками, до переліку літератури увійшло 183 джерела (латиницею – 114, кирилицею – 69). Робота містить 33 таблиці та 14 рисунків.

Мета роботи, яка поставлена в дисертації, актуальна, конкретна. Завдання дослідження логічно витікають із поставленої мети, відображають суть та зміст роботи, що проводилася. Об'єкт дослідження визначений чітко, відповідно до назви роботи та поставленої мети.

Огляд літератури складається з трьох підрозділів. Автором висвітлюється актуальність, клініка, патогенез та лікування ротавірусної інфекції на сучасному етапі. Другий підрозділ присвячено актуальності герпесвірусної інфекції та відомим механізмам взаємодії герпесвірусів з імунною системою організму хазяїна. У третьому підрозділі дисертантка надає інформацію щодо впливу вірусів групи герпес на перебіг соматичних та інфекційних захворювань, описаних у доступній літературі.

Маргарита Юріївна проаналізувала достатню кількість вітчизняної та зарубіжної літератури і вказує на недостатню кількість робіт присвячених вивченню впливу вірусів групи герпес на клініко-параклінічні та імунні параметри у хворих з ротавірусним гастроентеритом, що обумовлює актуальність даної роботи.

Розділ «Матеріали і методи досліджень» відображає загальні характеристики об'єкту досліджень та методів дослідження, які використовувались. Даний розділ поділяється на три підрозділи. У першому підрозділі наведено загальну характеристику обстежених хворих та методів дослідження, описано критерії

включення та виключення. Всього було обстежено 119 дітей у віці від 12 до 36 місяців хворих на ротавірусний гастроентерит, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП ХОР «ОДІКЛ» з вересня 2018 року по березень 2020 року. Діти були розподілені на 3 групи: 1 група включала 33 дитини з ротавірусним гастроентеритом, без супутнього інфікування герпесвірусами, (контрольна група); 2 групу склав 71 пацієнт, з ротавірусною інфекцією на тлі інфікування вірусами групи герпес, з них 17 дітей було інфіковано CMV - вірусами (2 А підгрупа), 23 дитини EBV - (2 В підгрупа) та 31 пацієнт HHV-6 типу (2 С підгрупа). До 3 групи увійшло 15 дітей в яких до періоду ранньої реконвалесценції відбулась деактивація герпесвірусної інфекції.

Наведено перелік та обґрунтування загально клінічних та імунологічних методів дослідження. В процесі наукової роботи дисертант визначав деякі показники місцевого та гуморального імунітету (рівні CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ (ІРІ), CD16+, CD22+ лімфоцитів, вміст Ig M, Ig A, Ig G у крові та концентрація інтерлейкінів 1 β , 4, ФНПа). Всі дослідження проводили двічі в динаміці захворювання: у гострий період (1-3 доба) і в періоді ранньої реконвалесценції (7-10 доба).

Для оцінки важкості перебігу ротавірусного гастроентериту використовували бальну шкалу Везікарі. Підтвердження діагнозу ротавірусної інфекції проводили шляхом визначення антигенів ротавірусів методом ІХА та ІФА, які проводили в лабораторії КНП ХОР «ОДІКЛ». Дослідження показників імунної відповіді проводили у медичній лабораторії «Аналітика».

У другому підрозділі описані загальноклінічні та імунологічні параметри дітей контрольної групи. Проведено оцінку динаміки змін параметрів клінічного аналізу крові та імунних показників у гострий період та період ранньої реконвалесценції ротавірусної інфекції.

В підрозділі «Статистичні методи дослідження» детально представлені сучасні статистичні методи обробки даних, які були використані у науковій роботі.

Третій розділ «Клініко-параклінічні та імунологічні особливості РВІ в дітей з латентною формою герпесвірусної інфекції» присвячено аналізу клініко-параклінічних та імунних параметрів ротавірусної інфекції в дітей на тлі латентної герпесвірусної інфекції (CMV, EBV, HHV-6). Встановлено, що наявність латентної

герпесвірусної інфекції асоціюється з нижчими цифрами температурної реакції, меншою кратністю блювоти у дебюті захворювання та більшою тривалістю збереження лихоманки, діареї та катарального синдрому. Зміни у клінічному аналізі крові, а саме підвищений рівень п\я нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів у гострий період РВІ, автор пов'язує з більш вираженою активацією вродженої ланки імунної відповіді в дітей з латентною герпесвірусною інфекцією. Аналіз співвідношення імунних показників між групами порівняння показав, що наявність латентної герпесвірусної інфекції асоціюється з нижчим рівнем ІЛ-1 β у гострий період захворювання, що імовірно і стало причиною нижчих цифр температурної реакції й меншої кратності блювання. Період ранньої реконвалесценції РВІ характеризується збереженням високого вмісту ІЛ-4 і ФНП- α , затримкою активації продукції CD 22+ Т-клітин на тлі нижчого, ніж у контрольній групі ІРІ, рівнів CD 16+ лімфоцитів та Іg М, що свідчить про дисбаланс про- та протизапальних цитокінів, затримку активації гуморальної відповіді імунної системи і завершення запального процесу. Автор припускає, що ці зміни призвели до збільшення тривалості лихоманки, діарейного та катарального синдромів у пацієнтів 2 групи.

При оцінці кореляційних зв'язків між імунними параметрами порівнюваних груп встановлено певні відмінності, а також виділено різні системоутворюючі показники, що свідчить про відмінність патогенетичних механізмів розвитку захворювання у групах порівняння.

Четвертий розділ «Порівняльна характеристика впливу різних вірусів групи герпесу на клініко – параклінічні та імунні параметри ротавірусних інфекцій» присвячено характеристиці впливу різних вірусів групи герпес (СМV, EBV, HHV-6) на клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції. Встановлено, що в дітей з латентною герпесвірусною інфекцією обумовленою EBV з боку клінічних проявів встановлено достовірно нижчу кратність блювання порівняно з дітьми 1 групи. Серед показників клінічного аналізу крові зафіксовано вищі рівні п\я нейтрофілів відносно хворих 1 групи, а період ранньої реконвалесценції характеризується нижчим рівнем лімфоцитів на тлі вищого вмісту еозинофілів. При аналізі показників імунної відповіді встановлено, що у гострий період РВІ в дітей з латентною EBV інфекцією, відносно відповідних показників

дітей 1 групи, встановлено нижчі показники ІРІ, вмісту CD16+ клітин та концентрації ІЛ-1 β . Період ранньої реконвалесценції з боку імунних параметрів характеризується вищими рівнями відносного та абсолютного вмісту CD 8+ Т-лімфоцитів і вищою концентрацією ІЛ-1 β проти порівняно з пацієнтами 1 групи на тлі нижчих рівнів відносного вмісту CD16+ та CD22+ клітин.

В дітей, що переносили ротавірусний гастроентерит на тлі латентної CMV інфекції у ГП РВІ зафіксовано нижчі рівні ІРІ порівняно з дітьми 1 групи. У період ранньої реконвалесценції в дітей з латентною CMV інфекцією зберігаються достовірно вищі показники відносного та абсолютного рівнів CD 8+ Т-лімфоцитів порівняно з пацієнтами 1 групи, на тлі достовірно нижчого відносного вмісту CD 16+ лімфоцитів.

Ротавірусна інфекція, що перебігала на тлі латентної форми ГВІ обумовленої HHV-6 типу характеризувалась достовірно довшою тривалістю катарального синдрому порівняно з пацієнтами 1 групи. Серед показників клінічного аналізу крові у гострий період зафіксовано вищі рівні п'я нейтрофілів відносно хворих 1 групи. З боку показників імунної відповіді у гострий період РВІ в дітей 2С підгрупи відмічені достовірно вищі рівні ІgА відносно хворих 1 групи на тлі нижчої концентрації ІЛ-1 β . Період ранньої реконвалесценції характеризується нижчим рівнем CD22+ клітин.

Таким чином найбільшу кількість змін спостерігали з боку клініко-параклінічних та імунних показників в дітей хворих на РВІ при інфікуванні їх вірусом Епштейна-Барр, а найменшу при латентній герпесвірусній інфекції обумовленій HHV-6 типу.

Також в цьому розділі, спираючись на виявлені відмінності серед дітей інфікованих CMV та HHV-6, автор робить висновок про різні патогенетичні механізми взаємодії цих герпесвірусів з імунною системою.

П'ятий розділ дисертації «Клініко-імунологічні особливості РВІ у випадку активації ГВІ протягом захворювання» має 3 підрозділи в яких освітлюються клініко-імунологічні особливості ротавірусної інфекції у випадку активації герпесвірусної інфекції протягом захворювання. Порівняння проводилось між пацієнтами з латентною (2 група) та активованою (3 група) герпесвірусною інфекцією. У першому підрозділі автор характеризує клінічні прояви ротавірусного

гастроентериту та показники клінічного аналізу крові серед груп порівняння. Встановлено, що в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит у випадку активації герпесвірусної інфекції до періоду ранньої реконвалесценції довше зберігається лихоманка та відмічається наростання відносного вмісту лімфоцитів крові.

Другий підрозділ присвячено характеристиці імунної відповіді пацієнтів порівнюваних груп. В дітей з активованою герпесвірусною інфекцією у період ранньої реконвалесценції зафіксовано вищі рівні відносного та абсолютного вмісту CD 16+ клітин та прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП- α , що разом з лімфоцитозом у клінічному аналізі крові є відображенням продовження запалення у організмі.

У третьому підрозділі проведено аналіз кореляційних зв'язків між імунними параметрами хворих з активованою та латентною герпесвірусною інфекцією з подальшим визначенням системоутворюючого показника у гострий період ротавірусного гастроентериту та у період ранньої реконвалесценції. Відмінності кореляційних зв'язків у групах порівняння свідчать про те, що активність ГВІ впливає на характер імунної відповіді хворих на ротавірусну інфекцію. Дисертант робить висновок про те, що встановлені розбіжності можуть бути використані для розробки математичної моделі діагностики активованої форми герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Шостий розділ має 6 підрозділів. У перших двох підрозділах дисертантка шляхом мультиноміального аналізу виділила найбільш значущі параметри серед клініко-параклінічних та імунних показників, які у подальшому було використано для прогностичних моделей. Особливість запропонованої математичної моделі прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, полягає в тому, що вона включає лише клініко-параклінічних параметри і не потребує додаткових лабораторних обстежень.

У третьому підрозділі, за допомогою аналізу ROC-кривих, автором було виділено граничні значення деяких імунних показників, які можна використовувати для прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції, а саме рівні CD8+ лімфоцитів $\geq 24,5$ % (Se = 83,8%, Sp = 70,0 %), ІЛ 4 $\geq 6,7$ пг / мл (Se = 80,9%, Sp = 81,2%) та ФНП- $\alpha \geq 8,08$ пг\мл (Se = 91,2%, Sp = 96,9%), вказують на імовірну наявність в пацієнтів хворих на ротавірусний гастроентерит латентної герпесвірусної інфекції.

Четвертий підрозділ присвячено розробці математичних формул для прогнозування наявності певного типу вірусу групи герпес (CMV, EBV, HHV-6), у які увійшли лише клінічні параметри та показники клінічного аналізу крові.

У п'ятому підрозділі описано математичну модель прогнозування наявності активованої герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, але дана модель включає не лише клініко-параклінічні а й імунні параметри.

У шостому підрозділі за результатами аналізу ROC-кривих встановлено, що при тривалості лихоманки більше 5,5 днів ($Se = 93,3\%$ $Sp = 81,8\%$), рівні лімфоцитів понад 64,5% (ПР) ($Se = 86,7\%$; $Sp=70\%$), та концентрації ФНП-а більше, ніж 7,75 пг/мл ПР РВІ ($Se = 93,3\%$ $Sp = 61,8\%$) можна запідозрити наявність активації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дисертації» обговорюються результати дослідження та висновки. Даний розділ містить основні положення дисертації у співставленні з незначною кількістю даних сучасної літератури.

Висновки, практичні рекомендації представлені у дисертаційній роботі впливають з обговорення отриманих результатів і віддзеркалюють пункти новизни й основні положення роботи, мету і завдання. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, їх достовірність підтверджуються репрезентивністю одиниць спостереження, логічною і статистичною обробкою матеріалу, сучасним рівнем технології дослідження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Розроблені математичні моделі для діагностики латентної форми герпесвірусної інфекції з подальшим прогнозуванням конкретного типу герпесвірусу, які включають в себе лише клініко-параклінічні параметри, можуть бути використані у практичній діяльності лікарів-педіатрів, дитячих інфекціоністів та сімейних лікарів, що сприятиме зниженню обсягу інвазивних методів дослідження та фінансового навантаження на батьків пацієнтів. Також доцільно використовувати такі параметри як тривалість діареї довше ніж 5,5 днів та вміст лейкоцитів більше ніж 64,5% у період реконвалесценції РВІ, як маркери реактивації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

1. Перебіг будь – якого інфекційного захворювання, особливо у дітей, значною мірою залежить від преморбідного фону, вигодовування дитини, супутньої патології тощо. Дана інформація в дисертації відсутня, хоча основний контингент обстежуваних – це діти віком від 12 до 36 місяців.

2. В списку друкованих робіт представлені літературні джерела, які виходять за межі останніх 10 років.

3. В науковій роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки. Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи та не зменшують її наукову та практичну цінність. Залишаються деякі дискусійні питання, на які хотілось би отримати відповіді.

1. Чи проводилися крім Вас, в Україні та за кордоном, дослідження клінічної та гуморальної ланки імунітету у хворих з ротавірусним гастроентероколітом на тлі герпетичної інфекції? Якщо так, то як Ваші результати співпадають з даними літератури?

2. В процесі наукового дослідження встановлено, що EBV- вірус на відміну від інших вірусів (CMV, HHV-6) найбільш впливає на особливості клінічного перебігу та імунологічні параметри у хворих на ротавірусний гастроентероколіт. Чим Ви можете це пояснити?

3. Яке практичне значення мають розроблені Вами алгоритми прогнозування наявності герпесвірусної інфекції? Чим вони кращі за існуючі загальноприйняті методи діагностики герпетичної інфекції (ПЛР, ІФА)?

4. За допомогою математичної моделі Вами розроблені прогностичні алгоритми наявності латентної та герпесвірусної інфекції в стадії реактивації. Чи перевіряли Ви як вони працюють у Ваших хворих? Якщо так, то який відсоток співпадання отриманих результатів з реальною картиною у пацієнтів?

10. Дотримання принципів академічної доброчесності

Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту програмним засобом «UNICHECK» не виявила плагіату, самоплагіату, фабрикування або фальсифікації даних. Виявлений достатньо високий рівень оригінальності роботи,

який складає 87,4%. Порухень авторкою правил академічної доброчесності не виявлено. Дисертаційна робота Слєпченко Маргарити Юріївни є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

11. 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», що виконана під керівництвом д.мед.н., професора С.В. Кузнецова, є кваліфікованою науково-дослідною роботою, яка містить вирішення актуального наукового завдання педіатрії, щодо оптимізації діагностики наявності латентної герпесвірусної інфекції та її активації в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Робота містить нові наукові положення, що не були представлені раніше. Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота Слєпченко Маргарити Юріївни на тему «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент

Завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб

Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

МОЗ України

Д.мед.н., професор ЗВО

Ірина Незгода



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:40:32 30.05.2023

Назва файлу з підписом: Незгода I.I.відгук.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 17.4 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Незгода I.I.відгук.pdf
Розмір файлу без підпису: 18.6 МБ

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

Підписувач: НЕЗГОДА ІРИНА ІВАНІВНА
П.І.Б.: НЕЗГОДА ІРИНА ІВАНІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2208406282
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:40:28
30.05.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E5040000003BDB0701E3152B04
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований