

## **ВІДГУК РЕЦЕНЗЕНТА**

**доктора медичних наук, професора  
кафедри педіатрії № 3 та неонатології  
навчально-наукового інституту післядипломної освіти  
Харківського національного медичного університету МОЗ України**

**Єлєвої Заліни Володимирівни**

на дисертаційну роботу PhD-здобувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету **Слєпченко Маргарити Юрїївни** на тему: **«Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит»**, яку подано на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія».

### **Актуальність теми дисертації**

Гострі кишкові інфекції, за розповсюдженістю серед дитячого населення поступаються лише гострим респіраторним інфекціям і залишаються однією з актуальних проблем сучасної педіатрії. Згідно з даними ВООЗ, число вірусних діарей у різних країнах коливається від 48% до 70 %, а найбільш поширеним етіологічним чинником є ротавірус. Не дивлячись на впровадження вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції, рівень госпіталізації залишається достатньо високим, а окремі автори вказують на зміни клінічної симптоматики та перебігу ротавірусної інфекції, пов'язуючи це з рядом причин екзо- та ендогенного характеру. Деякі науковці, однією з таких причин, вважають інфікування дітей вірусами групи герпес, які впливаючи на імунну відповідь і можуть призвести до зміни клінічної картини інших хвороб. Але й тут не має єдності думок. Одні науковці вказують на імуномодулюючий ефект герпесвірусів, а інші описують їх імуносупресивний вплив на імунну систему.

Враховуючи вищезазначене вивчення впливу герпесвірусів на клінічний перебіг ротавірусної інфекції та імунну відповідь організму дитини, з подальшою розробкою, доступних для практичної ланки охорони здоров'я, моделей прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції та вірогідної її активації є актуальним з практичної точки зору.

## **Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача**

Дослідження «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит» є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету № державної реєстрації 0114U003393.

Дисертаційна робота побудована на достатньому клінічному матеріалі, проведено комплексне обстеження 119 дітей у віці 1-3 років. Для досягнення мети роботи використані сучасні та адекватні завданням методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, імунологічні (проведено дослідження клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді, оцінено вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ ) та аналітико-статистичні методи, що забезпечило достовірність результатів, які були отримані.

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю освітлені у наукових журналах різного рівня та обговорені на міжнародних та всеукраїнських конгресах та конференціях.

За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові праці, з них 7 статей, серед яких 1 стаття у журналі, що входять до міжнародної наукометричної бази «Scopus», 1 публікація у журналі, що входять до міжнародної наукометричної бази «Web of Science», 3 - у фахових наукових виданнях України, 2 статті - у закордонних виданнях (Польща). 17 – у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів різного рівня.

**Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів виконаних здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях**

Здобувачем вперше досліджено вплив латентної герпесвірусної інфекції на клініко-параклінічні параметри та показники імунної відповіді дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. На підставі отриманих даних розроблено математичну модель прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції та її активації протягом перебігу ротавірусного гастроентериту. Проведений кореляційний аналіз імунних показників поглибив знання про відмінності

характеру та сили зв'язків між імунними параметрами в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит інфікованих та неінфікованих герпесвірусами. Також, за допомогою проведення аналізу ROC-кривих встановлено оптимальні порогові значення CD8+ (%) лімфоцитів, IL-4 пг / мл, та концентрації ФНП-α пг\мл, які можна використовувати для прогнозування наявності в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит латентної герпесвірусної інфекції.

Дані отримані при аналізі клініко-параклінічних та імунних параметрів дітей з активованою герпесвірусної інфекції лягли в основу розробки математичної моделі для прогнозування вірогідної активації латентної герпесвірусної інфекції до періоду ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту. А шляхом проведення аналізу ROC-кривих встановлено порогове значення тривалості лихоманки, рівнів лімфоцитів (%) та ФНП-α пг\мл, які свідчать про високу імовірність активації латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Також доповнено наукові дані про вплив окремих вірусів групи герпес (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛБ типу) на перебіг ротавірусного гастроентериту.

Новизна представлених результатів повністю освітлена в публікаціях різного рівня. Ефективність запропонованих діагностичних методів апробовано і доведено на базі лікувальних закладів обласного та міського рівнів міст Харкова, Одеси, Вінниці та Сум.

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

Дисертаційна робота побудована на достатньому клінічному матеріалі з дотриманням основ методології дослідження. Для реалізації поставлених мети та задач було обстежено 206 дітей з проявами кишкової інфекції, 87 з яких, було виключено з дослідження, у зв'язку з наявністю діагнозу або стану, які було віднесено до критеріїв виключення. У роботі використано такі методи дослідження як: анамнестичний, загальноклінічний, імунологічний, аналітико-статистичний, що забезпечило достовірність отриманих результатів. Обґрунтованість результатів, наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, підтверджено їх апробацією на конференціях різного рівня та наявністю впроваджень.

Робота виконана з дотриманням вимог і основних положень біоетики та академічної доброчесності.

### **Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Аналіз проведеної роботи дозволяє зробити висновок про достатній рівень оволодіння та застосування у дисертаційній роботі здобувачем методико-організаційних засад науково-дослідної діяльності. Дисертантом самостійно обрано наукову проблему, сформульовано тему та мету наукової роботи, визначені об'єкт та предмет дисертаційного дослідження, описано покрокову програму проведення дослідження з подальшим статистичним аналізом отриманих даних. Чітко визначені методи збору і аналізу інформації, проведено порівняльний аналіз результатів з раніше отриманими даними. Проведене наукове дослідження повністю відповідає на поставлені наукові задачі.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження**

Отримані в ході дисертаційного дослідження наукові положення та висновки допоможуть поглибити знання про вплив латентної герпесвірусної інфекції на клінічний перебіг та імунну відповідь дітей хворих на ротавірусний гастроентерит протягом хвороби.

Встановлено, що наявність супутнього інфікування вірусами групи герпес в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, асоціюється з пролонгацією тривалості лихоманки та діарейного синдрому. Запропоновано математичну модель прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, на підставі клініко-параклінічних показників, що робить цю модель доступною для практичної ланки охорони здоров'я.

### **Характеристика роботи по розділах**

У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність обраної теми та мети дисертаційного дослідження, формулює основні задачі, визначає об'єкт, предмет та методи дослідження, які допоможуть вирішити наукове завдання. У цьому розділі також перераховано основні та додаткові публікації, що освітлюють результати дослідження та їх апробацію на конференціях різного рівня, надано інформацію щодо положення та обсягу дисертації.

У розділі 1 проведено аналіз сучасних літературних джерел, висвітлено сучасні уявлення щодо етіології, патогенезу, діагностики, клініко-параклінічних та імунних особливостей ротавірусної та герпетичної інфекцій, а також впливу герпесвірусної інфекції на перебіг інших інфекційних захворювань.

У розділі 2 детально описано дизайн дослідження, принципи формування груп, критерії включення та виключення, застосовані методи обстеження та методи статистичної обробки даних. Також, надано характеристику групи дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, неінфікованих герпесвірусами, показники яких було обрано як контрольні.

У розділі 3 проведено аналіз клініко-параклінічних та імунних параметрів дітей хворих на ротавірусний гастроентерит інфікованих і неінфікованих герпесвірусами, з використанням непараметричних методів статистичного аналізу та встановленням кореляційних зв'язків між імунними параметрами. Встановлені відмінності логічно сформульовані у висновках наприкінці розділу.

У розділі 4 дисертанткою досліджено вплив конкретного вірусу групи герпес, а саме ЦМВ, ЕБВ та ВГЛ-6 типу на клініко-лабораторні параметри дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Виявлено, що найбільшу кількість відмінностей зафіксовано серед пацієнтів з супутнім інфікуванням вірусом Епштейна-Барр, а найменше на клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусного гастроентериту, порівняно з дітьми неінфікованими герпесвірусами, впливав ВГЛ-6 типу.

5 розділ присвячено аналізу показників хворих, в яких до періоду ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту відбулась активація герпесвірусної інфекції. Проведене порівняння, дозволило встановити, що в дітей 3 групи встановлено достовірно нижчий рівень імунорегуляторного індексу вже у гострий період захворювання, на тлі тривалішого збереження лихоманки, вищого вмісту лімфоцитів, CD16+ клітин та концентрації прозапальних цитокінів у період ранньої реконвалесценції, порівняно з пацієнтами 2 групи.

У 6 розділі власних досліджень дисертанткою наведено результат мультиноміального регресійного аналізу і представлено математичні моделі прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції та її активації. Також

проведено оцінку ROC-кривих, з подальшим виділенням граничних значень клініко-параклінічних та імунних параметрів, які можна використовувати для прогнозування наявності латентної чи активованої герпесвірусної інфекції.

У розділі присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, проведено порівняння отриманих даних з літературними, вказано спільні риси та встановлені відмінності і описано їх імовірну причину.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, відповідають меті та завданням дисертаційного дослідження.

### **Дискусійні питання та зауваження ( рекомендації)**

Оформлення дисертації відповідає вимогам щодо викладення, обсягу, структури та оформлення. Але є деякі зауваження, що принципово не впливають на науково-практичну значущість роботи:

- *Зауваження та/рекомендації опонента:*
- пунктуаційні, стилістичні й орфографічні помилки;
- с.35 – герпесвірусна, а не герпетична інфекція;
- мабуть, імуномодуючий, а не імуномодельючий ефект.

**При рецензуванні роботи виникли питання, відповіді на які бажано отримати під час наукової дискусії:**

- 1. Уточніть, чому Ви обрали для дослідження дітей віком від 12 до 36 місяців?**
- 2. Які критерії було використано для встановлення активації герпесвірусної інфекції?**
- 3. С.33 – якщо кишкова інфекція вірусної етіології, то якого генезу інтоксикація?**
- 4. І все ж таки, який із герпес-вірусів у найбільшій мірі впливає на перебіг РВІ чи залежить це від періоду захворювання?**

**Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Основні положення дисертації можуть застосовуватись у науковій та навчальній діяльності профільних та суміжних кафедр медичних вищих навчальних закладів України. Отримані практичні рекомендації можливо

застосовувати у роботі лікарів-педіатрів та дитячих інфекціоністів для прогнозування наявності латентної форми герпесвірусної інфекції та її активації в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Результати дослідження впроваджено у практичну роботу закладів охорони здоров'я різного рівня (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)) та навчальний процес кафедр інфекційного профілю: Харківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Сумського медичного інституту, Вінницького національного медичного університету ім. Пирогова.

#### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Рукопис дисертаційної роботи здобувача ступеня доктора філософії Харківського національного медичного університету Слєпченко Маргарити Юріївни на тему «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит» перевірено на плагіат програмним засобом «UNICHECK». Рівень оригінальності становить 87,4 %.

#### **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 самостійною завершеною науковою працею, що написана літературною мовою і містить нові науково доведені дані, які допомагають розв'язати таку актуальну проблему сучасній педіатрії як покращення діагностики латентної герпесвірусної інфекції та прогнозування її активації в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Враховуючи актуальність теми, рівень обґрунтування наукових положень, новизну та значущість для науки і практики, повноту викладання результатів в

опублікованих працях, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам постанови про порядок 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».



Професорка кафедри педіатрії № 3 та неонатології  
Навчально-Наукового Інституту післядипломної освіти  
Харківського національного медичного університету  
МОЗ України  
Доктор медичних наук, професор

З.В. Слоєва



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:40:01 02.06.2023

Назва файлу з підписом: Єлоєва З.В. Відгук.pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 711.2 КБ

Перевірені файли:  
Назва файлу без підпису: Єлоєва З.В. Відгук.pdf  
Розмір файлу без підпису: 713.8 КБ

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

Підписувач: ЄЛОЄВА ЗАЛІНА ВОЛОДИМИРІВНА  
П.І.Б.: ЄЛОЄВА ЗАЛІНА ВОЛОДИМИРІВНА  
Країна: Україна  
РНОКПП: 2237902285  
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА  
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:40:05  
02.06.2023  
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»  
Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000A3800701CB0C2A04  
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