

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професорки, завідувачки кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України**

**Усачової Олени Віталіївни**

на дисертаційну роботу PhD-здобувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету

**Слепченко Маргарити Юріївни 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 ОБРАНОЇ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) залишаються однією з актуальних проблем сучасної педіатрії. У всьому світі найрозповсюдженішими є секреторні діареї, збудниками яких переважно є віруси, у тому числі і ротавірус. В Україні частота ротавірусної інфекції (РВІ) в загальній структурі ГКІ складає від 23 до 50%, а серед дітей до 3-х років перевищує 60%.

Незважаючи на те, що вже вивчено особливості клінічних проявів та окремих ланок патогенезу РВІ, сучасні методи профілактики, все одно спостерігається високий рівень захворюваності та госпіталізації з приводу РВІ, що обумовлює її соціальне значення та диктує необхідність пошуку факторів, які можуть впливати на тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту.

Іншою актуальною проблемою сучасної інфектології є герпесвірусна інфекція (ГВІ). Згідно даних ВООЗ інфікування вірусами групи герпес відбувається вже у молодшому віці, а їх вплив на імунну відповідь та перебіг інших захворювань залишається дискутабельним питанням. Одні науковці схиляються до думки, що латентна герпесвірусна інфекція є фактором

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, тим більше під час інших інфекційних захворювань.

Важливо підкреслити недостатню кількість досліджень, які б поєднували в собі оцінку клініко-параклінічних та імунологічних параметрів дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, що перебігає на тлі інфікування вірусами групи герпес.

Враховуючи вищезазначене, поглиблення знань щодо впливу латентної та активованої ГВІ на клініку та імунну відповідь при РВІ з подальшим виділенням прогностичних предикторів та розробкою математичних моделей наявності та активації ГВІ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит є актуальним як з теоретичної, так і практичної точки зору.

#### НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ВИКОНАНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Наукова новизна дослідження полягає у поглибленні знань стосовно впливу лГВІ на клініко-параклінічні та імунні параметри РВІ.

Автором доповнено наукові дані про відмінності впливу різних вірусів групи герпес (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ6 типу) на перебіг ротавірусного гастроентериту.

Вперше розроблено математичні моделі для прогнозування наявності латентної та активної форм ГВІ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерита оцінено їх прогностичних.

На підставі отриманих даних автор визначив достовірні критерії з їх граничними значеннями, що можуть бути використані для прогнозування наявності лГВІ та аГВІ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Новизна представлених результатів повністю висвітлені в публікаціях різного рівня.

Так, здобувач має публікації у фахових наукових виданнях України - 3 статті, 1 статтю в журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази «Web of Science», та 1 статтю, що входить до міжнародної наукометричної бази «Scopus», а також 2 статті - у закордонних виданнях (Польща). Окрім того - 17 тез у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів різного рівня.

### ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Проведене дослідження розширює знання про вплив ГВ на клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту та імунну відповідь дітей інфікованих герпесвірусами. Практичне значення полягає в тому, що запропоновано математичну модель прогнозування ГВІ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Розроблені і математичні моделі для прогнозування наявності конкретного герпесвірусу.

Також розроблено модель діагностики наявності активованої ГВІ у період ранньої реконвалесценції РВІ з використанням клініко-параклінічних та імунних параметрів. Для прогнозування наявності активованої ЛГВІ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит до періоду ранньої реконвалесценції рекомендовано використовувати значення рівня ФНП- $\alpha$ ,  $\geq 7,75$  пг/мл.

Також розраховані граничні значення тривалості лихоманки і рівня лімфоцитів, які можна використати для діагностики активації латентної герпесвірусної інфекції до періоду ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту. Ці моделі включають лише анамнестичні та клініко-параклінічні, що робить їх доступними для практичної ланки охорони здоров'я. Вище зазначені рекомендації будуть сприяти зменшенню фінансового навантаження на батьків пацієнтів.

### НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Здобувачем висвітлено актуальну проблему, яка відповідає спеціальності 228 «Педіатрія». Тема дисертації логічно пов'язана з поставленою метою, завданнями, об'єктом, предметом дослідження, а також обраними організацією і методами дослідження. До обстеження залучено достатню кількість пацієнтів, а саме 119 хворих, яких розподілено на 3 групи з дотриманням критеріїв включення та виключення. Вдало використані сучасні методи математичної статистики.

При аналізі отриманих результатів та наукових положень проведено співставлення з існуючими дослідженнями, зазначені встановленні відмінності від інших робіт та описані їх можливі причини. Також у роботі здобувач проводить порівняння реакції імунної відповіді у різні періоди захворювання з загальноприйнятими положеннями в імунології, науково обґрунтовуючи вірогідні причини отриманих результатів. Усі наукові положення та висновки дисертаційної роботи достатньою мірою обґрунтовані та відповідають меті та завданням дослідження

## РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Здобувач чітко описав послідовність виконання дисертаційного дослідження для досягнення поставленої мети. Усі задачі сформульовано чітко і відповідають меті дослідження.

Науково-методичний підхід передбачає проведення досліджень в кілька етапів. Згідно даних вступу, на першому етапі було проведено вибір та формулювання теми наукового дослідження, визначення об'єкту та предмету дослідження, а також встановлення актуальності обраної теми, шляхом аналізу доступної літератури з даного питання. На другому етапі розроблено покроковий алгоритм відбору пацієнтів та їх обстеження (загально прийняті та спеціальні).

На третьому етапі було проведено порівняння клініко-параклінічних та імунних параметрів дітей з моно-РВІ та пацієнтів, які переносили

ротавірусний гастроентерит на тлі інфікування вірусами групи герпес. Четвертий етап дослідження присвячений проведенню порівняльної характеристики результатів обстеження хворих з латентною та активованою ГВІ. І на останньому етапі дослідження автор провів розробку математичних моделей прогнозування наявності в дітей латентної та активної форм ГВІ, а також алгоритми діагностики наявності інфікування певним герпесвірусом (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ6)

Дані у дисертаційній роботі розташовано систематично, висновки логічно витікають з аналізу власних досліджень та відповідають поставленим меті та задачам.

### ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ВИКОНАННЯ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота Слєпченко Маргарити Юріївни «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит» написана за класичним зразком на достатньо високому науковому рівні.

Дисертація викладена на 197 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури та додатків. Список літератури містить 183 джерела (латиницею – 114, кирилицею – 69). Доречи, понад 55% джерел надруковані за останні 5 років і ще 33% за період 5-10 років до сьогодні. Робота містить 33 таблиці та 14 рисунків.

У «Вступі» обґрунтовано актуальність та вибір напрямку дисертації, мета та завдання роботи, наведені наукова новизна і практична значущість дослідження.

*Перший розділ* присвячено огляду літератури. У цьому розділі дисертантка надає інформацію, щодо сучасних даних про етіологію, патогенез, клініку ротавірусної інфекції та імунну відповідь хворих.



Приведено характеристику герпесвірусної інфекції, проаналізовано літературні дані, що описують особливості взаємодії цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр та вірусу герпесу 6 типу з імунною системою організму хазяїна при гострій та латентній фазі герпесвірусної інфекції. Описано значення герпесвірусної інфекції у формуванні імунної відповіді та клінічного перебігу інфекційної та соматичної патології у дітей. Виявлені розбіжності у літературних джерелах та недостатність інформації щодо певних аспектів підкреслюють актуальність дисертаційної роботи, на що вказує автор у резюме до цього розділу.

У другому розділі «Матеріали та методи» ретельно описано дизайн дослідження, принципи формування груп спостереження, застосовані методи обстеження та статистичної обробки отриманих результатів. Також у цьому розділі надано характеристику клініко-параклінічних та імунних параметрів контрольної групи пацієнтів. На мою думку, саме вдалий добір сучасних статистичних методів дослідження є родзинкою цієї роботи.

Третій розділ містить порівняльний аналіз клініко-параклінічних та імунологічних особливостей ротавірусної інфекції в дітей з латентною формою герпесвірусної інфекції та без неї. Показано, що наявність латентної герпесвірусної інфекції асоціюється з нижчими цифрами температурної реакції, меншою кратністю блювання в дебюті хвороби на тлі достовірно тривалішого збереження лихоманки, катарального та діарейного синдромів. З боку імунної відповіді зафіксована активація Т-цитотоксичних лімфоцитів у гострій період ротавірусної інфекції та затримка активації гуморальної ланки імунної відповіді у період ранньої реконвалесценції поряд із дисбалансом про- та протизапальних цитокінів впродовж всього захворювання. Важливими є дані, що вказують на достовірно повільніше наростання рівня CD 22 (B -лімфоцитів) та IgM при латентній ГВІ, що відображає затримку реагування кінцевої ланки імунної відповіді і пояснює пролонгацію клінічних проявів РВІ. Проведений кореляційний аналіз між імунними параметрами дітей інфікованих герпесвірусами та неінфікованих

підтвердив наявність розбіжностей у їх реакції імунної системи на фоні РВІ. Наприкінці розділу зроблено висновки та надано список праць, в яких ці результати було надруковано.

*У четвертому розділі* здобувачка наводить дані порівняльної характеристики впливу різних типів герпесвірусів (ЦМВ, ВЕБ, ВГЛ-6 типу) на клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції. При цьому зазначає найбільшу кількість відмінностей, порівняно з пацієнтами неінфікованими вірусами групи герпес, у підгрупі пацієнтів з латентною ВЕБ-інфекцією, а найменшу – при ВГЛ-6 типу. Проведений аналіз також свідчить про те, що ЦМВ та ВГЛ-6 типу не дивлячись на те, що вони належать до однієї групи бета-герпесвірусів, по-різному впливають на імунні параметри ротавірусної інфекції, і вірогідно, мають різні патогенетичні механізми взаємодії з імунною системою. Розділ також завершується висновками та списком праць, в яких ці результати було надруковано.

*У п'ятому розділі* представлено дані щодо клініко-параклінічних та імунних особливостей дітей, в яких до періоду ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту відбулась активація латентної герпесвірусної інфекції. Визначено, що активація герпесвірусної інфекції супроводжується тривалішим збереженням лихоманки, лімфоцитозом, вищими рівнями відносного та абсолютного вмісту CD 16+ клітин та прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  у період ранньої реконвалесценції, що свідчить на користь пролонгації запального процесу. Встановлені відмінності у подальшому були використані здобувачем для створення алгоритму прогнозування активації латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Розділ має 3 підрозділи. Наприкінці розділу зроблено висновки та надано список праць, в яких ці результати було надруковано.

*Шостий розділ* присвячено математичному моделюванню імовірності наявності в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит латентної чи активованої герпесвірусної інфекції. В результаті проведення мультиноміального регресійного аналізу розроблено математичні моделі, які

дозволяють прогнозувати інфікування окремими герпесвірусами з використанням лише даних анамнезу захворювання, клініки ротавірусного гастроентериту та показників клінічного аналізу крові. Також шляхом аналізу РОК-кривих виділено граничні значення деяких клінічних та лабораторних параметрів, які рекомендовано використовувати для прогнозування наявності латентної чи активованої герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Цей розділ вносить найбільший вклад у практичний компонент використання отриманих автором результатів.

*Сьомий розділ присвячено узагальненню основних положень роботи.* Здобувачка дуже вдало сумує всі зміни у імунологічному статусі пацієнтів із РВІ та ГВІ (як клітинного, так і цитокинового компонентів) знаходячи літературні пояснення виявленому дисбалансу та пов'язуючи його із клінічними особливостями поєднаної інфекції.

*Висновки та практичні рекомендації повністю випливають з отриманих даних, сформульовані чітко, є конкретними і обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Всі основні результати і наукові положення дисертації висвітлені у 24 публікаціях, які написано на достатньо високому науковому рівні. Кількість та обсяг друкованих робіт відповідають вимогам МОН до публікацій дисертації на здобуття наукового ступеня доктор філософії.*

## ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

Порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) в дисертації та наукових працях, у яких висвітлені основні наукові результати дисертаційного дослідження Слєпченко М.Ю., не виявлено, що підтверджено довідкою про перевірку дисертаційної роботи програмним засобом «UNICHECK».

Таким чином, представлена дисертація Слєпченко Маргарити Юріївни



побудована за класичною схемою, зміст та основні складові рукопису відповідають існуючим вимогам до дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії, результати наведено та обговорено грамотно та аргументовано. В цілому дисертація є завершеною науковою працею, яка є актуальною, має наукову новизну та практичну цінність.

**Разом з тим, є незначні зауваження, які не знижують наукову та практичну цінність роботи:**

1. Розділ математичного моделювання перевантажений статистичними розрахунками;
2. Є поодинокі стилістичні та орфографічні помилки.

**Під час докладного вивчення дисертаційної роботи виникли наступні дискусійні питання:**

1. Яка саме фонова патологія у дітей досліджуваної групи була внесена до критеріїв виключення?
2. Чому із групи дослідження Ви виключили пацієнтів із Герпесвірусною інфекцією 1 та 2 типів?
3. Чим Ви можете пояснити нижчі цифри температурної реакції у інфікованих герпесвірусами дітей, при тому, що вони мають триваліший період лихоманки?

#### **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, яка містить нові науково доведені дані, які допомагають розв'язати актуальну проблему в сучасній педіатрії, а саме, покращення діагностики латентної та активної форм герпесвірусних інфекцій на тлі ротавірусної інфекції.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, новизною

та значущістю для науки і практики, повнотою викладання в опублікованих працях результатів дисертаційна робота Слєпченко Маргарити Юріївни на тему «Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит» повністю відповідає вимогам «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, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб  
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
МОЗ України  
доктор медичних наук, професор



О.В. Усачова

Солодуненко В. В.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:29:26 31.05.2023

Назва файлу з підписом: Усачова О.В. відгук .pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 5.9 МБ

Перевірені файли:  
Назва файлу без підпису: Усачова О.В. відгук .pdf  
Розмір файлу без підпису: 5.9 МБ

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

Підписувач: УСАЧОВА ОЛЕНА ВІТАЛІЇВНА  
П.І.Б.: УСАЧОВА ОЛЕНА ВІТАЛІЇВНА  
Країна: Україна  
РНОКПП: 2530906464  
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА  
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:29:23  
31.05.2023  
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»  
Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000391E080167DD2B04  
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