

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, доцента, завідувача кафедри інфекційних хвороб  
з епідеміологією Української медичної стоматологічної академії  
МОЗ України

### **Коваль Тетяни Ігорівни**

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри інфекційних хвороб  
Запорізького державного медичного університету МОЗ України

### **Оніщенко Неллі Вадимівни**

на тему: «Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу  
вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих»,  
представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 17.600.011  
Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом  
МОН України від 06.05.2020 р. №603 для розгляду та проведення разового  
захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань  
«Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність теми дисертації**

На сьогодні в Україні за рівнем захворюваності вітряна віспа поступається лише грипу та іншим гострим респіраторним вірусним інфекціям. Оперізувальний герпес переважно реєструється у осіб старшого віку, однак в останні роки поруч із тенденцією до зростання захворюваності, серед захворілих спостерігається підвищення питомої ваги імунокомпетентних осіб молодого та середнього віку, з високою частотою розвитку тяжких ускладнень. Ризик виникнення ускладнень при вітряній віспі та летального завершення хвороби у дорослих значно вищий, ніж у дітей. Серед хворих на оперізувальний герпес лише третина госпіталізуються, як наслідок пізно отримують адекватну етіотропну та

патогенетичну терапію, що підвищує ризик розвитку тяжкого ускладненого перебігу.

За останні роки зростає інтерес дослідників до вивчення особливостей перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу, проте імунопатогенез інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, у дорослих імунокомпетентних осіб вивчено недостатньо, а нечисленні дослідження щодо з'ясування ролі одонуклеотидного поліморфізму генів цитокінів та тол-подібних рецепторів в перебігу цих захворювань мають певні протиріччя.

Таким чином, дисертаційна робота Оніщенко Н.В., яка присвячена вивченню клініко-лабораторних особливостей та прогнозуванню перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих, є актуальною проблемою сучасної інфектології.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація ранньої діагностики та лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології у дорослих та дітей» (№ державної реєстрації 0117U006956). У межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування дорослих хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес.

#### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Основні положення, сформульовані дисертантом, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглибленого аналізу джерел літератури, результатів власних досліджень, їх обговорення. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Оніщенко Н.В.

обґрунтовані глибоким дослідженням 50 імунокомпетентних дорослих хворих на вітряну віспу та 50 хворих на оперізувальний герпес із застосуванням комплексних загально-клінічних, лабораторних, імуноферментних, молекулярно-генетичних, а також сучасних статистичних методів дослідження хворих. Застосовані дисертантом методи сучасні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

В роботі наведено 27 таблиць та 17 рисунків, а також 1 клінічний випадок, що також підтверджує обґрунтованість та достовірність основних положень, висновків та рекомендацій дисертаційної роботи. Перелік використаної літератури містить 222 джерела, із них 41 кирилицею, та 181 латиницею. Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені в наукових публікаціях, впроваджені в практику охорони здоров'я та навчальний процес.

Таким чином, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, висвітлені у дисертаційній роботі Оніщенко Н.В. відображають повний обсяг отриманих результатів, є обґрунтованими та достовірними.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Дисертанткою на підставі аналізу отриманих даних розроблені критерії прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у імунокомпетентних дорослих осіб, на основі визначення генетичного поліморфізму генів ІЛ-10 в різних локусах (rs 1800872 та rs 1800896), TLR 2 (rs 5743708), а також визначення кількісного рівня ІЛ-10 в сироватці крові залежно від носійства різних генотипів даного цитокіну.

Поглиблено сучасні уявлення про клініко-лабораторні особливості перебігу інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster* у дорослих. Уточнені наукові дані щодо імунопатогенезу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих, зокрема значення концентрації ІЛ-10 в сироватці крові в перебігу цих захворювань, а також визначено залежність кількісного рівня від генетичного поліморфізму цього цитокіну в різних локусах (rs 1800872, rs 1800896).

### **Теоретичне значення отриманих результатів**

Отримані основні положення та результати дисертаційної роботи дозволили поглибити та деталізувати імунopatогенетичні аспекти інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster* у дорослих імунoкомпетентних осіб, удосконалити прогнозування тяжкості перебігу й розвитку ускладнень вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі носійства різних комбінацій алельних варіантів генів *IL-10* в локусах rs 1800872 і rs 1800896 та поліморфізму гену *TLR-2* rs5743708.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Дисертантом для практичного використання розроблено критерії прогнозування тяжкого, ускладненого перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих, з можливим прогнозуванням спектру ускладнень.

Для прогнозування реактивації вірусу *Varicella-Zoster* та маніфестації оперізувального герпесу запропоновано визначення генетичного поліморфізму гену *IL-10* (rs1800872). Запропоновано та впроваджено в практику дослідження поліморфізму гену *IL-10* (rs1800896) для формування груп ризику рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Основні положення дисертаційної роботи мають важливе значення у клінічному та педагогічному контексті сучасних інфекційних хвороб. Запропоновані автором діагностичні критерії дозволяють спрогнозувати тяжкий ускладнений та рецидивуючий перебіг захворювань, викликаних вірусом *Varicella-Zoster* у імунoкомпетентних дорослих осіб та своєчасно оптимізувати терапію.

Отримані результати дослідження впроваджені в практику роботи КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР м. Запоріжжя, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ХОР м.Харків, інфекційного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниця, Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Івано-Франківськ

Теоретичні положення дисертації впроваджені у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Основні результати та наукові положення дисертаційної роботи опубліковані в наукових періодичних виданнях, матеріалах з'їздів та висвітлені на науково-практичних конференціях. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 3 статті - у фахових наукових виданнях України, серед яких 2 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science», 1 стаття у науковому виданні зарубіжної країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 2 статті — у закордонних виданнях, серед яких 1 стаття надрукована в журналі, який включено до наукометричної бази «Scopus», 8 тез у матеріалах конгресів та наукових конференцій, 1 патент України на корисну модель.

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 208 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних

джерел, із них кирилицею – 41, латиницею – 181 та додатків. Роботу ілюстровано 27 таблицями, 17 рисунками. Таблиці та рисунки конкретні, містять необхідний матеріал та відповідають змісту роботи.

**Вступ** написаний повноцінно згідно вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, включає обґрунтування теми роботи, чітко сформульовану мету та задачі дослідження, методи дослідження, наукову новизну та практичне значення, особистий внесок та публікації за темою дисертаційної роботи.

**Розділ 1** «Сучасні уявлення про вітряну віспу та оперізувальний герпес у дорослих, роль імунологічних й молекулярно-генетичних факторів в перебігу захворювання (огляд літератури)» містить 3 підрозділи, в яких в повному обсязі проаналізовано літературні наукові дані щодо клінічного перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих в сучасних умовах, висвітлені імунопатогенетичні механізми розвитку захворювань, викликаних вірусом Varicella-Zoster, а також поняття про клінічне значення поліморфізму генів інтерлейкінів та тол-подібних рецепторів в перебігу інфекційних хвороб, особливо інфекцій, викликаних вірусом Varicella-Zoster у дорослих.

Дисертантом опрацьована велика кількість сучасних літературних джерел за темою дисертаційної роботи, висвітлені протиріччя в існуючих наукових дослідженнях та проблемні питання, які потребують поглибленого вивчення. Обґрунтований напрямок власного дослідження, хоча без деталізації вибору саме конкретних П.10 та ТLR2.

**Розділ 2** містить 3 підрозділи та присвячений розкриттю дизайну дослідження та клінічної характеристики обстежених хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес, здорових осіб контрольної групи, чітко роз'ясненню критерії включення та виключення з дослідження. У розділі представлений детальний опис використаних сучасних методів загально-клінічного, лабораторного та спеціальних досліджень, обґрунтовано доцільність та адекватність їх використання. Наведено принципи лікування груп пацієнтів.



Описано та обґрунтовано використання в дослідженні методів статистичної обробки даних, які є сучасними та відповідають вирішенню поставленої мети.

**Розділ 3** «Клініко-лабораторна характеристика дорослих хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес» викладений на 22 сторінках і містить 2 підрозділи, які присвячені клініко-лабораторній характеристиці перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих залежно від тяжкості перебігу та розвитку ускладнень (вісцеральних, офтальмологічних, неврологічних, приєднання вторинної бактеріальної інфекції тощо). Розділ ілюстровано 6 рисунками.

За результатами отриманих даних автором встановлені особливості сучасного перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих, проведений аналіз показників гемограми залежно від тяжкості перебігу.

**У розділі 4** «Роль поліморфізму генів IL-10 та TLR-2 (rs5743708) у дорослих хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес» представлена характеристика клініко-лабораторних проявів та частоти розвитку ускладнень у хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гену IL-10 в локусах rs 1800872 та rs 1800896, а також гену TLR-2 (rs 5743708). В даному розділі проаналізовано значення генетичного поліморфізму IL-10 в різних локусах (rs 1800872 та rs 1800896) в формуванні тяжкого, ускладненого перебігу та певного спектру ускладнень інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster* у дорослих, розвитку дисемінованої форми та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу. Визначена роль генетичного поліморфізму гену TLR-2 (rs 5743708) в перебігу вітряної віспи у дорослих, реактивації вірусу *Varicella-Zoster* та маніфестації оперізувального герпесу. Проведений аналіз показників гемограми та біохімічних параметрів крові залежно від поліморфізму гену IL-10 (rs 1800872, rs 1800896) та гену TLR-2 (rs 5743708) у дорослих хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес. Розділ ілюстровано 6 рисунками та 24 таблицями, включає 4 підрозділи та резюме. Проведено глибокий

статистичний аналіз отриманих даних із використанням непараметричних методів та бінарної логістичної регресії. Привертає до себе увагу дещо різний підхід при аналізі впливу поліморфізму IL10 та TLR2 на тяжкість перебігу вітряної віспи/ оперізувального герпесу та оцінці впливу різних генотипів на лабораторні показники пацієнтів. Зокрема, аналіз генотипів IL10 та TLR2 проводився в групах осіб із різною тяжкістю перебігу захворювання, а також із окремими ускладненнями. На відміну, аналіз лабораторних показників пацієнтів аналізувався в групах осіб із різними генотипами IL10 та TLR2, що ускладнює сприйняття результатів дослідження.

**У розділі 5** «Взаємозв'язки поліморфізму гену IL-10 в різних локусах rs 1800872 та rs 1800896 з кількісним вмістом IL-10 в сироватці крові хворих на вітряну віспу та оперізувальній герпес в динаміці захворювання» дисертантом наведена порівняльна характеристика динаміки вмісту IL-10 в сироватці крові хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гену IL-10 в локусах rs 1800872 та rs 1800896. Встановлено, що зміни кількісного вмісту IL-10 в сироватці крові хворих на інфекції, викликані вірусом Varicella-Zoster, залежать від поліморфізму гену IL-10 (rs 1800872 та rs 1800896), та асоціюються з певними особливостями перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу. Визначені кореляційні зв'язки між поліморфізмом гену IL-10 та кількісним вмістом цитокіну в сироватці крові хворих. Проаналізовано кількісний рівень IL-10 в сироватці крові залежно від тяжкості перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу, а також від розвитку ускладнень. Даний розділ висвітлений на 18 друкованих сторінках, включає 2 підрозділи, 7 таблиць, які відповідають змісту розділу, наведений клінічний випадок із практики та резюме. Ретельно та детально проведено статистичний аналіз отриманих даних.

**У розділі 6** наведено узагальнення отриманих даних та порівняння результатів дослідження з існуючими положеннями та уявленнями, висвітленими в літературних наукових джерелах. Розділ надруковано на 14 сторінках, написано професійно, коректно. Продемонстровано навички



критичного мислення та співставлення власних результатів із даними, отриманими іншими дослідниками, що свідчить про високий рівень наукової кваліфікації автора.

**Висновки** добре сформульовані, конкретні, обґрунтовані, повністю відповідають змісту отриманих результатів дослідження та поставленій меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації, що запропоновані автором на підставі висновків дослідження, мають безперечну наукову та практичну цінність.

**Список використаних джерел** (222 джерела) складений відповідно вимогам ДАК та містить друковані праці дисертанта.

#### **Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам**

Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Оніщенко Н.В. відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина». Дисертаційна робота є завершеною науковою працею.

#### **Поряд з позитивною оцінкою роботи, слід відмітити ряд зауважень:**

1. У дисертаційній роботі є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, деякі зауваження до оформлення таблиць у 4 розділі.
2. В 2-му розділі потребує уточнення методика розрахунку адитивної моделі успадкування генотипів.
3. У 4-му розділі доречним було уніфікувати підхід при аналізі впливу різних генотипів IL10 та TLR2 на тяжкість перебігу, розвиток ускладнень і змін лабораторних показників при вітряній віспі/ оперізувальному герпесі.
4. З метою встановлення впливу поліморфізму генів IL10 та TLR2 на тяжкість перебігу та розвиток ускладнень при вітряній віспі/ оперізувальному герпесі доцільно було б використовувати багатофакторний аналіз.

Зазначені вище зауваження і побажання не є принциповими та не зменшують наукову і практичну цінність дисертації.

**У дискусії хотілося б отримати відповіді на питання:**

1. Чи можна використовувати результати ваших досліджень для відбору дорослих пацієнтів на вакцинацію проти вітряної віспи та оперізувального герпесу?

2. Які підходи в лікуванні ви рекомендуєте пацієнтам із виявлених в роботі груп ризику, для зменшення вірогідності тяжкого перебігу та розвитку ускладнень при вітряній віспі та рецидивного перебігу оперізувального герпесу?

**Висновок**

Дисертаційна робота Оніщенко Неллі Вадимівни на тему «Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих» на здобуття ступеню доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів клінічного дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових працях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зроблені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову та практичну цінність роботи. Дисертаційна робота Оніщенко Н.В. «Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих» повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п.10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона

здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
з епідеміологією Української медичної  
стоматологічної академії МОЗ України  
доктор медичних наук, доцент



Т.І. Коваль



04.06.2020