

ВІДГУК

офіційного опонента кандидата медичних наук, доцента
Кукало Оксани Володимирівни на дисертаційну роботу
Андрюшкової Наталі Григорівни на тему «Значення ентеровірусної
інфекції у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу», подану
до спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 на здобуття наукового ступеню
кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.06 – вірусологія

Актуальність роботи. Дисертаційне дослідження присвячено одній з важливих проблем сучасної медичної науки – встановлення ролі ентеровірусної інфекції у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Актуальність роботи обумовлюється тим, що серцево-судинні захворювання є однією з причин захворюваності та передчасної смертності в усьому світі. Судинна патологія у неврології становить одну з найбільш важливих проблем сучасної медицини, оскільки нині реєструється постійний ріст захворюваності, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів. Так, в Україні за офіційними даними налічується понад 3 млн. осіб із церебро-васкулярною патологією, значну частку яких (близько 40%) складають особи працездатного віку. За даними ВООЗ, щороку у світі близько 15 млн. людей переносять перше або повторно інсульт. В Україні щороку реєструється близько 130 тис. нових випадків ГПМК. Зважаючи на темпи зростання захворюваності на ГПМК у світі міжнародна організація по боротьбі з інсультом називає церебральну патологію «глобальною епідемією». Саме тому увага дослідників різних галузей медицини практично у всіх розвинутих країнах світу прикута до проблеми ГПМК.

На даний час вважається, що інфекційні та запальні процеси є факторами ризику розвитку ГПМК. На значення вірусної інфекції в розвитку серцево-судинних захворювань вперше було вказано у 1950 році, і до даного часу вивчають причетність герпесвірусів, аденовірусів, ортоміксовірусів ентеровірусів, хламідій тощо та їх асоціацій у розвитку ГПМК.

В наш час з'ясовано безперечну етіопатогенетичну роль ентеровірусів при виникненні ряду соматичної патології. Розширення вірусологічних досліджень в останні роки засвідчило, що більшість випадків неревматичних захворювань серця обумовлені саме ентеровірусами. Майже не висвітлено питання про етіопатогенетичну роль ентеровірусної інфекції у хворих з ГПМК.

Найважливішими компонентами профілактики та попередження ускладнень, зумовлених ентеровірусними інфекціями, є їх лабораторна діагностика, вивчення та ідентифікація збудників, розробка та впровадження сучасних технологій у їх діагностику та профілактику.

Піднята дисертантом проблема зростає в умовах збільшення питомої ваги в загальній структурі захворюваності інфекцій, спричинених вірусами, що обумовило виконання даного дослідження, визначило його мету і завдання.

Кандидатська дисертація Андрюшкової Наталі Григорівни присвячена вирішенню важливого завдання – встановлення значення ентеровірусної інфекції у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертація виконувалася згідно з планом науково-дослідних робіт (НДР) кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НМУ імені О.О. Богомольця). Ця робота є частиною НДР «Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичні співставлення у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу, оптимізація методів лікування та профілактики рецидиву» (термін виконання 2014-2017 рр., № державної реєстрації 0114U001358).

Новизна, теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

В результаті проведених експериментальних досліджень вперше було доведено достовірно більшу частоту виділення геномів ентеровірусів з сироваток крові хворих з ГПМК, ніж у пацієнтів групи порівняння. Виділено та ідентифіковано штами ентеровірусів з сироваток крові хворих з ГПМК. Виявлено присутність специфічних Ig M та Ig G до ентеровірусів у сироватках крові хворих основної групи. Сформульовано припущення про персистуючий характер ентеровірусної інфекції у хворих з ГПМК. Визначено можливу тригерну роль гострої та персистуючої ентеровірусної інфекції у розвитку ГПМК.

За результатами роботи науково обґрунтовано доцільність застосування поєднання ПЛР для виявлення геномів ентеровірусів та виявлення специфічних Ig M та Ig G до ентеровірусів в ІФА. Застосування вірусологічного методу, діагностики з вивченням генетичних маркерів дозволяє проводити типову та внутрішньотипову диференціацію виділених штамів ентеровірусів.

Теоретичне значення одержаних результатів полягає в суттєвому доповненні знань щодо етіології ГПМК, зокрема, у встановленні можливої тригерної ролі ентеровірусної інфекції як пускового механізму у розвитку ГПМК.

Практичне значення полягає у тому, що основні положення та висновки даного дослідження стали підставою для розробки пропозицій щодо діагностики ентеровірусної інфекції у хворих з ГПМК; удосконалення навчальних програм підготовки лікарів на додипломному та післядипломному рівнях на кафедрах мікробіології, вірусології та імунології, нервових хвороб; розробки лекційних курсів та написання посібників з мікробіології, вірусології та імунології, нервових хвороб.

На основі результатів дослідження було отримано патент «Спосіб діагностики ентеровірусної інфекції у хворих на гостре порушення мозкового кровообігу» (93020 UA).

Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність.

Досягнення автором мети дослідження – вивчення тригерної ролі ентеровірусної інфекції у розвитку ГПМК – повністю реалізовано через виконання поставлених завдань відповідно до програми дослідження.

Основні наукові положення і висновки, які містяться в дисертаційній роботі, ґрунтуються на використанні адекватних завданням методів дослідження, відповідних паспорту спеціальності 03.00.06 – вірусологія, а саме групи методів: бібліосемантичного, медико-статистичного, вірусологічного, серологічного, молекулярно-генетичного.

Результати проведеного дослідження є достовірними і репрезентативними, що підтверджено аналізом достатнього за об'ємом фактичного матеріалу, використаного автором на кожному запланованому етапі. Для вирішення поставлених завдань було залучено 72 хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) (основна група) та 35 пацієнтів (група порівняння), що відображено в журналі обліку хворих; проведено вірусологічне, серологічне дослідження (імуноферментний аналіз) та молекулярно-генетичне (полімеразна ланцюгова реакція) порівняння сироваток крові 72 хворих основної групи та 35 пацієнтів групи, що відображено у протоколах лабораторних досліджень. Первинний відбір пацієнтів проводився із загальної сукупності хворих відповідно до

розроблених критеріїв включення та виключення, які лікувалися у неврологічному відділенні та відділенні церебро-васкулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у 2009-2016 роках і заловольняли критерії ідентичності – діагноз, вік.

Вказані підходи та методи відповідають сучасним науковим вимогам і знаходяться в належному зв'язку із завданнями дисертаційного дослідження.

При аналізі окремих розділів дисертаційної роботи Андрюшкової Н.Г. виявлено наступне.

Дисертація має класичну структуру і складається зі вступу, аналітичного огляду наукової літератури, програми, матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який містить 289 джерел, з яких 148 – зарубіжні. Дисертаційна робота викладена на 146 сторінках друкованого тексту (з них обсяг основного тексту – 96 сторінок), містить 16 таблиць, 10 рисунків.

У розділі «Вступ» автором подані актуальність теми, зв'язок з науковими програмами, мета, завдання, предмет, наукова новизна, теоретичне та практичне значення одержаних результатів досліджень, особистий внесок автора, апробація результатів дисертації, публікації.

У першому розділі основної частини дисертації на основі критичного аналізу численних даних літератури щодо сучасних поглядів на роль інфекції у етіопатогенезі гострого порушення мозкового кровообігу та встановленні значення ентеровірусів у виникненні та розвитку серцево-судинної патології показано, що ентеровіруси, які активно впливають на серцево-судинну систему, можуть бути активаторами патологічних процесів при різних формах серцево-судинної патології.

Другий розділ містить програму дослідження, яка складається з семи організаційних етапів, послідовне вирішення яких дозволило автору вирішити усі поставлені у дослідженні завдання.

Перший етап дослідження присвячено вивченню інформаційних ресурсів щодо значення ентеровірусної інфекції у етіопатогенезі судинних захворювань.

На другому етапі автором було здійснено виділення ентеровірусів з сироваток крові хворих з ГПМК за допомогою класичного вірусологічного методу дослідження.

Третій етап був присвячений проведенню ідентифікації ентеровірусів, виділених з сироваток крові хворих з ГПМК, за допомогою реакції віруснейтралізації.

У ході четвертого етапу автор визначала генетичні маркери виділених штамів вірусів з сироваток крові хворих з ГПМК.

На п'ятому етапі проведено визначення присутності РНК ентеровірусів у сироватках крові хворих з ГПМК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Шостий етап передбачав дослідження присутності специфічних імуноглобулінів М та G в парних сироватках крові хворих з ГПМК за допомогою імуноферментного аналізу.

На сьомому етапі дисертантом було проведено порівняльний аналіз результатів дослідження у хворих з ГПМК та осіб з групи порівняння (пацієнти без судинної патології) для вивчення ролі ентеровірусів у розвитку ГПМК.

У третьому розділі автором було досліджено присутність ентеровірусів та їх РНК у сироватках крові хворих з ГПМК за допомогою ПЛР, застосування вірусологічного методу дослідження з метою виділення вірусів та їх подальшої ідентифікації, вивчення генетичних маркерів, а також визначення специфічних Ig M та Ig G за допомогою ІФА.

На підставі наявності у хворих основної групи лабораторних маркерів як гострої, так і хронічної ентеровірусної інфекції, а саме: присутність специфічних Ig M та/або Ig G, виділення вірусів або їх геномів у сироватках крові цих хворих, автор робить висновок про можливу тригерну роль як гострої, так і хронічної персистуючої ентеровірусної інфекції у патогенезі ГПМК. Це дозволило авторові пропонувати для діагностики ентеровірусної інфекції у хворих з ГПМК застосовувати поєднання класичного вірусологічного методу (виділення та ідентифікація), ПЛР для виявлення геномів ентеровірусів та ІФА для визначення специфічних Ig M та Ig G до ентеровірусів.

У четвертому розділі детально аналізується вплив наявної ентеровірусної інфекції на перебіг захворювання та оцінку етіопатогенетичної ролі ентеровірусів у розвитку ГПМК. Автор робить висновок, що середній вік хворих на ГПМК з лабораторними маркерами хронічної персистуючої ентеровірусної інфекції (ПЛР виявлені та серопозитивні за специфічними Ig M та/або Ig G), становили $53,9 \pm 7,7$ роки, тоді як у хворих з ГПМК без ознак ентеровірусної інфекції – $63,8 \pm 10,5$ роки. Показано, що тяжкість перебігу ГПМК у хворих з лабораторними маркерами загострення хронічної ентеровірусної інфекції при госпіталізації та через тиждень становила відповідно $5,6 \pm 1,7$ та $2,5 \pm 2,1$ балів (за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США, NIHSS), що достовірно нижче, ніж у інших підгрупах хворих основної групи ($p < 0,05$). Автором

встановлено, що ГРВІ в анамнезі за 1-14 днів (впродовж двох тижнів) до госпіталізації з приводу ГПМК було у 41 хворого основної групи (56,9%), зокрема у 100% хворих другої підгрупи (ПЛР - позитивні та серопозитивні за Ig M та Ig G) та у 83,3% хворих першої підгрупи (ПЛР - позитивні та серопозитивні за Ig M). З урахуванням здатності ентеровірусів викликати респіраторні захворювання, це пояснює виявлення ентеровірусів у сироватках крові цих хворих у перший день госпіталізації. Виявлено сезонність виявлення лабораторних маркерів ентеровірусної інфекції у хворих на ГПМК з піками у квітні та жовтні-листопаді.

Завершується дисертація обговоренням результатів дослідження та п'ятьма висновками. У висновках чітко узагальнено матеріали, які отримані автором згідно з проведеним дисертаційним дослідженням.

У роботі приділено належну увагу впровадженню отриманих результатів у практику. В достатньому обсязі проведено апробацію дисертаційних матеріалів на наукових форумах різних рівнів, у т.ч. міжнародних.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях.

Матеріали дисертаційної роботи знайшли повне відображення у 12 наукових працях, зокрема у 8 статтях, з яких 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в іншому періодичному фаховому виданні, 2 статті в зарубіжних наукових журналах (1 у виданні бази SCOPUS). Матеріал висвітлено 3 – у тезах та матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів. Матеріали дисертації відображені у 1 патенті на корисну модель. Зміст кожного основного розділу роботи представлено у відповідній публікації. До переліку публікацій додається інформація про особистий внесок автора дисертаційної роботи.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації доповідались та обговорювались на міжнародній науково-практичній конференції “Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві” (Одеса, 2013); міжнародній науковій конференції МКМ-2014-021 «Современные исследования медико-биологических наук» (Москва, 2014); на XIV міжнародній науковій конференції «Формування національних і загальнолюдських цінностей у студентів медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів» (Київ, 2014); у матеріалах VI Конгресу Південно-Східно-Європейського Медичного Форуму та XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства (Одеса, 2015).

Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.

Зміст автореферату повністю відображає матеріал, викладений у дисертаційній роботі, віддзеркалює основні положення наукової роботи, підкреслює наукову новизну, теоретичне та практичне її значення. Робота написана літературною українською мовою, з використанням наукового стилю.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та несуттєві стилістичні помилки.

Вказані вище зауваження не зменшують науково-теоретичного та практичного значення дисертації Андрюшкової Н.Г. та цінність отриманих результатів.

У ході рецензування дисертаційної роботи та її автореферату до автора виникло декілька запитань:

1. Як Ви вважаєте, чи є репрезентативними отримані Вами дані щодо виділених серотипів вірусів ЕСНО та Коксаки, які здатні бути тригером у розвитку ГПМК? Чи співпадають Ваші дані з даними щодо циркуляції ентеровірусів на території України упродовж останніх 10-15 років?
2. Вами було запропоновано проводити діагностику ентеровірусної інфекції у хворих з ГПМК із застосуванням комплексу вірусологічних, серологічних та молекулярно-генетичних методів дослідження. Молекулярно – генетичні дослідження досить вартісні, класичні вірусологічні - досить тривалі за часом, то які на Вашу думку мають бути критерії потреби для такої діагностики?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Андрюшкової Наталії Григорівни «Значення ентеровірусної інфекції у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.06 – вірусологія присвячена актуальній проблемі і вирішує науково-практичну задачу в галузі вірусології, яка полягає у

встановленні тригерної ролі ентеровірусів у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу, обґрунтуванні доцільності поєднання молекулярно-генетичного, вірусологічного та серологічного методів дослідження для доведення ролі ентеровірусної інфекції у хворих з ГПМК.

За науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, об'ємом та рівнем проведених досліджень дисертаційна робота Андриюшкової Наталії Григорівни «Значення ентеровірусної інфекції у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу» відповідає вимогам пп. 9, 11 Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.) «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю: 03.00.06 – вірусологія.

Офіційний опонент

кандидат медичних наук,

доцент

кафедри вірусології

Національної медичної академії

післядипломної освіти імені Івана Пирогова



О. В. Кукало

Handwritten signature of O. V. Kukalo
О. В. Кукало
СЕКРЕТАР
04.19
Handwritten initials