

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Матейко Галини Богданівни на дисертаційну роботу Науменко Ольги Миколаївни «Патогенетичні механізми розвитку ротавірусної інфекції у дітей, сучасні підходи до лікування» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

Актуальність теми дослідження. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) у дітей залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної інфектології. В структурі інфекційних захворювань вони поступаються тільки гострим респіраторним вірусним інфекціям. Рівень захворюваності дітей на ГКІ в 2,5-3 рази вищий, ніж дорослих, половина зареєстрованих випадків захворювань припадає на дітей раннього віку.

У всьому світі перше місце серед ГКІ за поширеністю належить секреторним діареям, збудниками яких переважно є віруси, передусім ротавіруси. В Україні частота ротавірусної інфекції (РВІ) в загальній структурі ГКІ складає від 23 до 50%, серед дітей до 3-х років перевищує 60%, а захворюваність – 6,99 випадків на 100 тис. населення.

Незважаючи на добре вивчені особливості клініки, окремі ланки патогенезу, сучасні методи лабораторної діагностики, значну кількість лікарських засобів, що використовують при РВІ, спостерігається зростання кількості важких, ускладнених форм та летальних випадків захворювання, що зумовлює соціальну значимість проблеми і необхідність пошуку удосконалення методів діагностики та лікування хворих.

Дотепер недостатньо вивчені метаболічні порушення при РВІ, не розроблені шляхи їх корекції. Тому дослідження ролі окремих мікробних метаболітів, зокрема летких жирних кислот (ЛЖК) є пріоритетним напрямом вивчення метаболічних процесів в просвіті кишечника при РВІ. Необхідний пошук нових та оптимізаційснующих схем лікування хворих на РВІ дітей, які б забезпечили швидкий регрес основних клінічних проявів інфекції, прискорили одужання хворих, зменшили тривалість перебування в стаціонарі.

З цих міркувань тема дисертаційної роботи Науменко О. М. є актуальною, перспективною, а проведені дослідження, яке ставить за мету оптимізувати патогенетичне лікування хворих на РВІ дітей на основі вивчення метаболічних, дисбіотичних процесів в просвіті кишечника, генетично-детермінованої активності ферменту лактази, важливе із теоретичної та практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб «Метаболічні та генетичні аспекти розвитку вірусних інфекцій у дітей та сучасні методи корекції» (№ державної реєстрації 8115v004044).

Наукова новизна роботи. Автором вперше на підставі проведеного комплексного дослідження, яке включало вивчення клінічних проявів РВІ з використанням міжнародної шкали Vezikari в залежності від ступеня тяжкості хвороби, віку дітей, етіологічної структури асоційованих форм інфекції, патогенезу метаболічного дисбалансу в кишечнику, генетично-детермінованої активності ферменту лактази патогенетично обґрунтовані підходи до оптимізації лікування хворих.

В роботі досліджено стан метаболічної активності кишкової мікрофлори хворих на РВІ шляхом визначення активних кишкових метаболітів – ЛЖК. Оцінена роль масляної, пропіонової, валеріанової кислот в патогенезі інфекції, вивчена динаміка змін їх концентрацій на фоні призначення різних схем лікування. Встановлено, що метаболічний дисбаланс кишечника при РВІ пов'язаний з виснаженням загального пулу ЛЖК та вираженим дефіцитом масляної кислоти як основного джерела енергії для ентероцитів.

На підставі вивчення поліморфізму гену лактази доведено генетично-детерміновану активність ферменту лактази у дітей та вперше при РВІ діагностовано первинну лактазну недостатність (ЛН). Описано клінічні прояви РВІ в залежності від генетично-детермінованої активності ферменту. Встановлено, що у дітей з генотипом Т/Т гену спостерігається сприятливий перебіг РВІ, а у дітей з генотипами С/С та С/Т хвороба частіше має схильність

до важкого перебігу з фебрильною температурою, тривалим блюванням, вираженою діареєю.

На основі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу РВІ у дітей обґрунтовано доцільність та розроблено спосіб оптимізації їх патогенетичної терапії з використанням комбінації *Saccharomyces Boulardii* безлактозної суміші (БЛС), яка підвищує ефективність комплексного лікування.

Практичне значення роботи. Встановлення етіологічної структури асоційованих форм РВІ у дітей шляхом застосування ІФА для індикації різних патогенів в одному зразку випорожнень дає можливість практичним лікарям диференційовано підходити до їх лікування.

Оцінка клінічних проявів РВІ з використанням міжнародної шкали *Vezikar I* залежно від ступеня тяжкості, віку хворих дає можливість лікарям вчасно діагностувати РВІ, оцінити її тяжкість в балах та призначати адекватне лікування.

Розроблено новий спосіб діагностики первинної лактазної недостатності у дітей раннього віку, який дає можливість прогнозувати перебіг РВІ за допомогою вивчення генотипу гену лактази. Спосіб представлений в інформаційному листі і рекомендований для лікарів загальної практики та інфекціоністів.

Запропоновано спосіб оцінки метаболічних процесів в кишечнику шляхом аналізу вмісту активних метаболітів його мікрофлори – ЛЖК методом газово-рідинної хроматографії, завдяки якому можлива діагностика дисбіотичних порушень в кишечнику на ранньому етапі їх розвитку при РВІ у дітей.

На підставі отриманих клінічних та лабораторних даних доказана ефективність використання комбінації *Saccharomyces Boulardii* БЛС у комплексному лікуванні хворих на РВІ, яка дозволила зменшити тривалість діарейного синдрому, сприяла швидкій елімінації збудника, що дало

можливість зменшити тривалість інфузійної регідратаційної терапії, скоротити тривалість захворювання.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і

авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, в яких повністю викладені основні положення дисертаційної роботи. Серед них 6 статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України, з них 1 самостійна, 1 – у виданні України, 2 – у зарубіжних фахових виданнях, 5 тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, з'їздів. Пріоритетність проведених досліджень та отриманих результатів підтверджена двома патентами України на корисну модель, видано 1 інформаційний лист МОЗ України.

Матеріали дисертаційної роботи доповідалисьна VI Всеросійській науково-практичній конференції «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 2013); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (Харків, 2014); IV з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (Тернопіль, 2015); науково-практичній конференції обласної спілки інфекціоністів Вінницької області «Актуальні питання інфекційних хвороб» (Вінниця, 2016); XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку» (Вінниця, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань» (Львів, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми педіатричної дієтології» (Київ, 2016).

Основні наукові положення, практичні рекомендації та одержані результати дослідження впроваджено в практику Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні, Хмельницької обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької міської

інфекційної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Васильківського районного центру медико-санітарної допомоги. Отримані дані використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрі дитячих інфекційних хвороб, інфекційних хвороб, факультеті післядипломної освіти лікарів м. Хмельницький, м. Вінниця на курсах ТУ та ПАЦ з дитячих інфекційних хвороб, на курсах перепідготовки сімейних лікарів з циклу «Дитячі інфекційні хвороби».

Послідовність викладу результатів дослідження і оцінка змісту дисертації. Побудова дисертації є традиційною. Робота викладена на 194 друкованих сторінках, із них основного тексту – 177 сторінок, складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи проведених досліджень», 3 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з них кирилицею – 92, латиницею – 86, містить три додатки. Робота ілюстрована 49 таблицями та 18 рисунками.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність теми дисертації, вибраний напрямок наукового дослідження; чітко сформульовані мета і задачі дослідження; представлені наукова новизна та практичне значення роботи, впровадження її результатів в практику охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, кількість публікацій за темою дисертації.

Розділ I «Сучасні уявлення про клініко-патогенетичні особливості ротавірусної інфекції у дітей та підходи до лікування» (огляд літератури) складається з трьох підрозділів, проведений на аналізі 178 наукових праць. Більшість опрацьованих дисертантом наукових робіт опубліковані за останніх п'ять років. Розділ присвячений висвітленню проблеми ротавірусної інфекції у дітей із сучасних наукових позицій. Проаналізовано роль генетичних факторів у патогенезі ротавірусної інфекції у дітей, особливості перебігу та умови розвитку її асоційованих форм, сучасні підходи до лікування хворих на

ротавірусну інфекцію з аналізом патогенетичної, симптоматичної терапії, дієтичного харчування, пробіотиків, імунотропних засобів.

Розділ написано чітко, лаконічно. Автор показала хороші знання сучасної наукової літератури з проблеми, обраної для дослідження. В кінці розділу відсутнє узагальнююче резюме.

В розділі II «Матеріали та методи досліджень»представлені напрямок, об'єм та методики проведених обстежень, дані про розподіл хворих в залежності від важкості захворювання, віку, наявності асоційованих форм захворювання, супутньої патології та характеру вигодовування. Обґрунтовано проведення дисертаційного дослідження з позицій вимог біоетики.

Робота виконана на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, на базі Вінницької дитячої обласної інфекційної лікарні впродовж 2012–2016 рр. Для виконання поставлених в роботі мети і завдань обстежено 134 дитини (75 хлопчиків та 59 дівчаток) віком від 3 місяців до 4 років з ротавірусною інфекцією.

Обстеження хворих поєднувало загальноклінічні методи дослідження, які проводили при поступленні в стаціонар та в динаміці захворювання; за показами біохімічне дослідження крові з визначенням концентрації основних електролітів в сироватці крові (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}), сечовини, креатиніну, загального білку.

Всім хворим проводили бактеріологічне дослідження випорожнень та обстеження експрес-методом – імуно-хроматографічним аналізом і методом ІФА для виявлення антигенів ротавірусу, інших збудників. Для визначення інтенсивності метаболічних процесів у просвіті кишечника вивчались активні метаболіти кишкової мікрофлори – ЛЖК методом газово-рідинної хроматографії випорожнень. Проведено молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму С>Т в позиції 13910 гена лактази методом полімеразної ланцюгової реакції.

На кожную дитину заведена спеціально розроблена карта, в якій відображені основні дані анамнезу, стану здоров'я батьків, перебігу вагітності у матері, періоду новонародженості та першого року життя дитини, характер

вигодовування, перенесені захворювання, динаміка розвитку клінічних симптомів хвороби, результати лабораторних досліджень.

Весь комплекс досліджень направлений на виконання поставлених в роботі мети і завдань. Використані методики клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних досліджень високоінформативні і дали можливість отримати об'єктивну та достовірну інформацію.

Статистичний аналіз результатів обстеження проводився із використанням сучасних статистичних методів.

Істотних зауважень до розділу в процесі рецензування роботи не виникло.

Розділ III «Клініко-лабораторна характеристика дітей з ротавірусною інфекцією» присвячений аналізу клінічних проявів хвороби в залежності від ступеня важкості за шкалою *Vezikari*, особливостям клінічного перебігу РВІ в залежності від віку дітей. Представлені результати вивчення концентрації ротавірусних антигенів, інших лабораторних показників у дітей з різним ступенем важкості РВІ, а також загального рівня мікробних метаболітів – концентрацій окремих летких жирних кислот у випорожненнях.

Вивчивши клініко-лабораторні особливості перебігу РВІ в залежності від ступеня важкості, автор встановила, що у дітей захворювання перебігало у вигляді гастроентериту найчастіше середньої важкості з переважанням в клінічній картині блювання, температури, діареї. Клінічний перебіг РВІ у хворих мав вікові особливості. У дітей першого року життя переважав гастроентероколіт (48,8 %), у дітей віком від 1 до 2 років – ентерит (40%), а від 2 до 4 років – гастроентерит (40,7%). Діарейний синдром був довшим у дітей першого року життя, катаральні явища – у дітей віком від 1 до 2 років, а тривалість температурної реакції не відрізнялась в залежності від віку. Суттєвий вплив на важкість захворювання мали обтяжений преморбідний фон, наявність супутньої патології, характер вигодовування. Важкість не залежала від концентрації збудника у випорожненнях на початку захворювання, однак елімінація ротавірусу у дітей з легким та середнім ступенем важкості хвороби відбувалась швидше, ніж при важкому.

Серед позитивних аспектів розділу слід відмітити ретельний аналіз показників вмістулетких жирних кислот – активних метаболітів кишкової мікрофлори, які є показниками інтенсивності метаболічних процесів у просвіті кишечника. Встановлено підвищення концентрації масляної, пропіонової кислот та загального рівня мікробних метаболітів на 5-6 добу хвороби, які не досягнули рівня їх значень у здорових дітей. Найшвидше відновлювався вміст пропіонової кислоти, концентрація масляної кислоти зростала дуже повільно, підтримуючи енергодефіцит ентероцитів, а концентрація валеріанової зменшувалась, що могло вказувати на зростання дефіциту її мікроорганізмів-продуцентів при РВІ.

В розділі IV «Поліморфізм гену LCT-13910 у хворих на ротавірусну інфекцію» проаналізовано розподіл генотипів поліморфізму гену LCT-13910 у дітей з РВІ, перебіг хвороби в залежності від варіанту алельного поліморфізму гену на основі порівняльного аналізу основних клінічних симптомів, їх тривалості в залежності від встановленого генотипу, а також концентрацію ротавірусних антигенів та інші лабораторні показники у хворих з різними варіантами поліморфізму гену LCT.

Автором доведено, що у переважної більшості дітей мало місце генетично детерміноване зниження активності ферменту лактази. У хворих на РВІ частіше виявлявся мінорний алель С (67,45 %) в порівнянні з алелем Т (32,45 %). У 1/3 хворих з обтяженим сімейним анамнезом по непереносимості молока переважали діти з генотипом С/С-13910. Найважче перебігала РВІ у дітей зі зниженою активністю лактази, ризик розвитку важких форм інфекції в 1,2 рази вищий у дітей-носіїв мінорного алелю С, ніж у дітей з алелем Т.

Встановлено, що тривалість основних клінічних симптомів РВІ залежала від активності лактази. Найдовше діарея спостерігалась у дітей з генотипом С/Т-13910, найбільш схильних до розвитку вторинної ЛН. Виражений інтоксикаційний синдром з тривалою фебрильною лихоманкою мав місце у дітей з генотипом С/С, а діти з генотипом Т/Т мали найбільш сприятливий перебіг РВІ.

Завершується розділ наведеним клінічним випадком, який ілюструє залежність клінічного перебігу РВІ від активності лактази.

Розділ V «Удосконалення схеми фармакотерапії хворих на ротавірусну інфекцію з застосуванням препарату *Saccharomyces boulardii* в комбінації з безлактозною сумішшю (БЛС)» присвячений вивченню ефективності застосування в комплексному лікуванні хворих на РВІ препарату *Saccharomyces boulardii* та БЛС. При застосуванні *Saccharomyces boulardii* в комбінації з БЛС швидше відбулось покращення загального стану хворих, прискорювався регрес основних клінічних симптомів РВІ: зменшилась тривалість блювання, швидше нормалізувались випорожнення, усувались прояви синдрому мальабсорбції, спостерігалась швидша елімінація збудника з організму, збільшувався загальний рівень летких жирних кислот у дітей, що свідчить про відновлення нормальних метаболічних процесів в просвіті кишечника. Така оптимізація лікування дає можливість забезпечити швидше одужання хворих, скоротити термін стаціонарного лікування.

На підставі отриманих даних автор рекомендує застосовувати БЛС у вигляді основного харчування дітей віком від 3 до 6 місяців, у дітей від 7 місяців до 4 років – як додаток до харчового раціону впродовж 7-14 діб, а *Saccharomyces Boulardii* – з першої доби госпіталізації у вікових дозах 5-7 діб.

Завершується розділ наведеним клінічним випадком, який підтверджує ефективність запропонованого способу удосконалення комплексного лікування хворих на РВІ.

В кінці розділу бажано подати узагальнююче резюме.

У розділі V «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» відтворено основний зміст роботи, подано обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює всі розділи дисертації, а також цілісне уявлення про результати проведеної роботи, їх інтерпретацію і значення. Матеріали, викладені в розділі, логічно завершуються сформульованими дисертантом висновками.

Робота містить сім висновків, які повністю відповідають поставленій меті і завданням дослідження. Висновки обґрунтовані, унаочнені цифровим матеріалом, статистичними даними.

Практичні рекомендації інформативні, конкретні, базуються на результатах проведеного дисертантом дослідження.

Список використаних джерел містить публікації за останні 5-10 років, викладений згідно сучасних вимог.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечена використанням сучасних методів дослідження, адекватних поставленим завданням; використанням системного підходу до обстеження і лікування хворих; вірогідністю отриманих даних, які математично опрацьовані із застосуванням адекватних методик статистичного аналізу результатів, методично і науково правильно інтерпретовані.

Зауваження, побажання, запитання.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. В авторефераті повністю відображені основні положення дисертації. Аналіз дисертаційної роботи Науменко О.М. дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання, на які прошу дисертанта дати відповідь :

1. Чи відрізнялись за клінічним перебігом асоційовані форми ротавірусної інфекції?

2. Чи враховували Ви вплив асоційованих форм РВІ при вивченні вмісту ЛЖК? Чи можна інтерполювати дані показники у дітей з асоційованими формами РВІ на дітей з неасоційованими формами?

3. Яким чином Ви розраховували вікову норму БЛС для дітей віком від 3 до 4 років?

4. Яка вартість запропонованого Вами обстеження та лікування хворої на ротавірусну інфекцію дитини? Як Ви мотивували батьків на таке обстеження?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Науменко Ольги Миколаївни «Патогенетичні

механізми розвитку ротавірусної інфекції у дітей, сучасні підходи до лікування», науковий керівник завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України професор Незгода Ірина Іванівна, є завершеною самостійною науково-дослідною працею, яка містить нове вирішення актуальної наукової задачі сучасної інфектології, що полягає в удосконаленні патогенетичного лікування хворих на ротавірусну інфекцію дітей на основі вивчення метаболічних, дисбіотичних процесів в просвіті кишечника та генетичних факторів активності ферменту лактази.

Дисертація Науменко Ольги Миколаївни за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень та рівнем методичного вирішення поставлених завдань повністю відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

ДВНЗ «Іван-Франківський національний

медичний університет» МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



Г.Б. Матейко

Підпис проф. Матейко Г.Б. засвідчую

Вчений секретар

ДВНЗ «Іван-Франківський національний

медичний університет» МОЗ України,

кандидат медичних наук, доцент



М.М. Багрій