

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Олександрі Володимирівни Прокопів
на дисертаційну роботу**

Науменко Ольги Миколаївни „Патогенетичні механізми розвитку ротавірусної інфекції у дітей, сучасні підходи до лікування”, поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – "Інфекційні хвороби"

Актуальність обраної теми. Поширені в умовах сьогодення у дітей поліетіологічні гострі кишкові інфекції (ГКІ) залишаються надзвичайно актуальною проблемою дитячої інфектології. Особливе занепокоєння викликають ГКІ у дітей раннього віку у зв'язку зі значною частотою розвитку у них тяжких форм хвороби. З етіологічних чинників ГКІ в останні десятиліття суттєва роль відводиться ротавірусам. В численних публікаціях висвітлені особливості клінічного перебігу ротавірусних діарей, викладені результати досліджень щодо вивчення окремих ланок патогенезу, методів лікування та профілактики. Привертає водночас увагу нез'ясованість різних аспектів проблеми розвитку лактазної недостатності при ротавірусній інфекції (РВІ) у дітей. Адже відомо, що активність даного ферменту генетично-детермінована, і у частини дітей крім набутої гіполактазії, реєструється й вроджена недостатність лактази. Вивчення питання щодо ролі генетично-детермінованої активності ферменту лактази в розвитку та маніфестації клінічних проявів РВІ у дітей залишається актуальним.

Визначення метаболічної активності кишкової мікрофлори по рівнях та спектрах летких жирних кислот (ЛЖК) в гострий період ротавірусної інфекції у дітей має важливе діагностичне значення для виявлення ступеню мікроекологічних порушень в кишечнику та контролю ефективності терапії.

Успіх лікування РВІ великою мірою визначається своєчасним відновленням метаболічних процесів в просвіті кишечника, шляхом включення в раціон безлактозного дієтичного харчування та призначення пробіотичних препаратів.

Враховуючи вищевикладене, не викликає сумніву актуальність вибраної автором теми дисертаційного дослідження, мета якої полягає в обґрунтуванні патогенетичних підходів до лікування дітей з ротавірусною інфекцією на основі вивчення метаболічних, дисбіотичних процесів в кишечнику та генетичних факторів.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова „Метаболічні та генетичні аспекти розвитку вірусних інфекцій у дітей та сучасні методи корекції” (державний реєстраційний номер 8115v004044).

Наукова новизна дослідження. Автором вперше проведено комплексне дослідження РВІ, яке включало вивчення клінічних проявів захворювання з використанням міжнародної шкали *VeziKari* в залежності від ступеня важкості та віку хворих дітей, вивчена етіологічна структура асоційованих форм РВІ, встановлена роль таких асоціантів, як: норо-, астро-, аденовірусів та *Clostridium difficile*, а також умовно-патогенної мікрофлори.

Вперше при РВІ у дітей визначені активні кишкові метаболіти – ЛЖК, методом газово-рідинної хроматографії, оцінена та доповнена роль окремих кислот в патогенезі інфекції, вивчена динаміка змін концентрацій даних метаболітів при призначенні різних схем лікування.

В результаті проведеного дослідження вперше в Україні отримані дані про частоту комбінації алельних варіантів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) у хворих на РВІ. Описані клінічні прояви РВІ в залежності від генетично-детермінованої активності лактази. Доведено, що у дітей з генотипом Т/Т-13910 гену LCT спостерігається більш сприятливий перебіг захворювання. а у дітей, що мають генотипи С/С-13910 та С/Т-13910 гену LCT, ротавірусна інфекція в 1,2 рази частіше має схильність до важкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, тривалим блюванням.

Обґрунтовано доцільність та ефективність використання комбінації *Saccharomyces boulardii* та безлактозного харчування у комплексному лікуванні хворих на РВІ.

Практичне значення роботи. Використання міжнародної бальної шкали *Vezikari* дає можливість вчасно оцінити важкість стану хворого при ротавірусній інфекції (в балах) та призначати відповідне адекватне лікування.

Розроблений новий спосіб діагностики лактазної недостатності дає змогу прогнозувати перебіг РВІ у дітей за допомогою вивчення генотипу гену лактази (патент № 85751 від 25.11.2013р.). Метод газово-рідинної хроматографії випорожнень дасть можливість діагностувати дисбіотичні порушення в кишечнику на ранньому етапі їх розвитку шляхом аналізу вмісту активних метаболітів нормальної мікрофлори. (Патент № 66906 від 25.01.2012 р.). Отримані клінічні та патогенетичні докази ефективності використання у комплексному лікуванні хворих на РВІ комбінації *Saccharomyces boulardii* та безлактозного харчування, дозволили вдосконалити патогенетичну терапію. Застосування запропонованої схеми лікування сприяє скороченню тривалості захворювання та діарейного синдрому, швидкій елімінації збудника, а також дало можливість зменшити тривалість проведення інфузійної терапії.

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

Дисертація написана за традиційним типом і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Робота викладена на 200 сторінках машинописного тексту (з урахування бібліографії, що містить 179 літературних джерел), ілюстрована 46 таблицями та 18 рисунками.

У вступі обґрунтована актуальність вибраної теми дослідження, чітко сформульовані мета та основні завдання, наукова новизна отриманих

результатів, їх практичне значення, впровадження в навчальний процес та клінічну практику, особистий внесок здобувача, обсяг висвітлення основних положень дисертації на науково-практичних форумах та в належних фахових публікаціях.

В огляді літератури, що складається з 3-х підрозділів, послідовно викладені дані щодо ролі генетичних факторів у патогенезі ротавірусної інфекції, особливостей перебігу та умов розвитку різних форм цієї інфекційної хвороби у дітей на сучасному етапі, а також підходи до лікування таких пацієнтів. При написанні цього розділу дисертантка показала глибоке знання проблеми, вміння критично оцінювати та узагальнювати численні дані літератури.

У другому розділі дисертації наведено обсяг проведених досліджень у 134 хворих на ротавірусну інфекцію дітей віком від 3 місяців до 4 років, деталізовано застосовані методики. Заслужують на увагу опис методів газово-рідинної хроматографії випорожнень та молекулярно-генетичних досліджень.

Методи статистичної обробки результатів проведених досліджень відповідають сучасним вимогам.

В наступному, найбільшому щодо обсягу розділі власних досліджень детально висвітлено клініко-лабораторну характеристику РВІ у дітей. Результати клінічного обстеження хворих з деталізацією симптоматики РВІ залежно від ступеня тяжкості та особливостей клінічного перебігу хвороби у дітей різних вікових груп послідовно викладено в першому та другому підрозділах. Для об'єктивізації результатів досліджень дисертантка використовує міжнародну шкалу *Veizikari*. Це дало змогу об'єктивно оцінити важкість (в балах) ротавірусної інфекції та вчасно призначати адекватне лікування.

В цьому ж розділі наведено дані щодо вивчення преморбідного фону, впливу його на розвиток ротавірусної інфекції. Співставлення анамнестичних даних, включаючи перебіг перинатального періоду життя, характеру

вигодовування, наявності фонових патологічних станів, перенесених захворювань та застосованого при них лікування, дало змогу автору проілюструвати обтяжуючий вплив несприятливого преморбідного фону на розвиток РВІ.

В третьому підрозділі висвітлено дані щодо визначення метаболічної активності мікрофлори та оцінки метаболічно-енергетичних процесів в просвіті кишок, вивчено основні активні метаболіти – леткі жирні кислоти (масляна, пропіонова та валеріанова кислоти).

В ході наукового дослідження автор констатує зниження функціональної активності мікробної мікрофлори кишок у хворих ротавірусною інфекцією, що характеризується виснаженням загального пулу метаболітів та зменшенням абсолютних концентрацій основних летких жирних кислот, які виконують важливі фізіологічні функції. Крім того, при РВІ виявляється виражений енергодефіцит ентероцитів та колоноцитів внаслідок зменшення вмісту масляної кислоти, та порушення мікроциркуляції на рівні слизової оболонки кишок через дефіцит пропіонової та масляної кислот, що разом приводить до порушення метаболічних процесів в кишечнику при РВІ у дітей.

В четвертому розділі висвітлено роль дисахаридазної недостатності у розвитку діареї при РВІ. Автор переконливо аргументує, що лактазна недостатність є генетично-детермінована і активність ферменту лактази відіграє важливу роль у розвитку та перебігу інфекційного процесу. Проведений автором аналіз результатів дослідження підтвердив зв'язок важкості перебігу РВІ з активністю лактази у хворих шляхом встановлення генотипів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT).

В 5 розділі автор аргументує ефективність призначення, за численними параметрами (покращення загального стану хворих, скороченню тривалості лихоманки, кратності та тривалості блювання, діарейного синдрому, зменшення явищ токсикозу та ексикозу, скорочення строків виділення вірусу на основі аналізу оптичної щільності випорожнень), схеми лікування дітей з

PBI із застосуванням суміші NAN безлактозний в комбінації з *Saccharomyces boulardii*.

Аналіз та узагальнення результатів досліджень викладено у формі обговорення. Автор логічно обґрунтовує свої позиції стосовно результатів досліджень, відповідно до послідовних розділів роботи, з урахуванням ступеня співзвучності чи невідповідності їх з даними літератури, визначенням перспективних напрямків подальших досліджень.

Висновки дисертації логічні, аргументовані даними власних спостережень та цілеспрямовано проведених комплексних досліджень. Практичні рекомендації сформульовані чітко і заслуговують на впровадження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.

Матеріали дисертації викладено в 17 наукових працях, з них 6 статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України, з них 1 - одноосібно, 1 – у виданні України, 2 – у зарубіжних фахових виданнях, 5 в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів, отримано 2 патенти на корисну модель та видано 1 інформаційний лист МОЗ України. Автореферат відображає основні положення наукової праці, детально висвітлює наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації й автореферату, завершеності дисертації в цілому.

Дисертаційна робота і автореферат написані українською літературною мовою. Автор чітко і логічно формулює викладені в них положення. Завдання визначені метою роботи виконані повністю. Автореферат відображає зміст дисертаційної роботи.

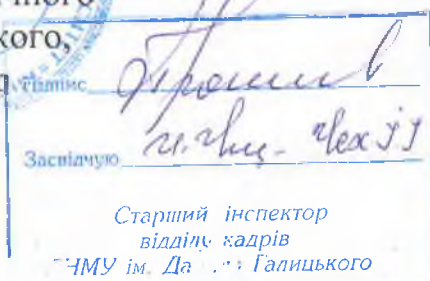
В ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли питання для дискусії.

1. Поясніть яким чином леткі жирні кислоти впливають на регуляцію процесів секреції та реабсорбції рідини в кишечнику та оцініть їх роль в розвитку діарейного синдрому при ротавірусній інфекції?
2. Обґрунтуйте вибір *Saccharomyces Boulardii* в якості патогенетичного лікування?
3. Поясніть механізм формування лактазної недостатності у дітей з ротавірусною інфекцією?

Висновок

Виконана Науменко Ольгою Миколаївною кандидатська дисертаційна робота на тему: „Патогенетичні механізми розвитку ротавірусної інфекції у дітей, сучасні підходи до лікування” є завершеною науково-дослідною роботою. За актуальністю та науковою новизною, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, вагомістю їх результатів, теоретичною та практичною значущістю основних положень, висновків та практичних рекомендацій дисертація відповідає вимогам 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.

Професор кафедри
дитячих інфекційних хвороб
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор



О.В.Прокопів