

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Рябоконт Олени Вячеславівни на дисертаційну роботу
Чемич Оксани Миколаївни на тему «Клініко-епідеміологічні та
мікробіологічні особливості перебігу гастроінтестинальної форми
сальмонельозу, удосконалення діагностики та лікування», подану до
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 на здобуття
наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.13 – інфекційні хвороби**

Актуальність роботи.

Дисертаційна робота Чемич О.М. присвячена актуальній проблемі інфектології, а саме сальмонельозу, який продовжує займати провідне місце серед гострих кишкових інфекцій. Щорічно у світі реєструється близько 94 млн випадків. Сальмонельоз є поліетіологічним захворюванням, при цьому окремі представники сальмонел обумовлюють найбільш серйозні наслідки у різних країнах. Так, наприклад, в США сальмонельозом, обумовленим *S. enterica* щорічно хворіють до 1 млн. 200 тис. людей, при цьому реєструється до 400 смертей за цей період. Захворюваність на сальмонельоз в Україні залишається високою протягом останнього десятиріччя, що свідчить про відсутність динамічних змін у профілактично-лікувальній сфері. Слід зазначити, що за даними сучасної літератури на 1 зареєстрований випадок сальмонельозу припадає більше 30 незареєстрованих.

В клінічній картині сальмонельозу одним з провідних є синдром ендогенної інтоксикації (CEI), який значною мірою визначає тяжкість перебігу сальмонельозу. Тому особливе значення має пошук об'єктивних критеріїв визначення ступеня виразності ендогенної інтоксикації для оцінки тяжкості перебігу захворювання, які повинні бути доступними в повсякденній клінічній практиці. Саме вирішенню цього питання щодо

удосконалення діагностики тяжкості перебігу гастроінтестинальних форм сальмонельозу й присвячена дисертаційна робота Чемич О.М.

Складним питанням залишається лікування хворих на сальмонельоз, особливо щодо призначення антибіотиків всім хворим. На сьогодні для лікування частіше використовуються фторхінолони та цефалоспорины третього покоління, але резистентність до цих антибіотиків призводить в ряду випадків до неефективності лікування та збільшення частоти ускладнень. Особливу увагу в сучасних умовах для лікування гастроінтестинальних форм сальмонельозу привертають пробіотики, зокрема дискусійним залишається питання щодо можливості їх застосування без антибактеріальної терапії. На сьогодні в літературі обговорюється питання можливості застосування полікомпонентних пробіотиків як альтернатива антибактеріальним препаратам, які мають менший колонізаційний потенціал відносно власної мукозної мікрофлори та більш виражені антагоністичні властивості до умовнопатогенних (УПМ) і патогенних мікроорганізмів, ніж монокомпонентні. Саме вирішенню питання диференційованих підходів до проведення лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу з урахуванням об'єктивно визначеного ступеня тяжкості та виявлених мікробіотичних змін й присвячена робота Чемич О.М. Тому дисертаційна робота є актуальною і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Основні результати роботи отримані при виконанні планових тем НДР кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету «Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів у лікуванні поширених інфекцій в умовах північно-східного регіону України» (номер державної реєстрації 0107U001293) та «Поширені інфекційні хвороби північного регіону України: сучасні підходи до діагностики і лікування» (номер державної реєстрації 0117U003216).

Наукова новизна одержаних результатів.

Результати, що отримані при виконанні дисертаційної роботи Чемич О.М. мають наукову новизну, а саме вперше на підставі визначення найбільш інформативних клінічних параметрів, показників ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності (кількість випорожнень хворого за добу, температура тіла, показники лейкоцитарний індекс інтоксикації і індекс зсуву лейкоцитів) створено математичну модель для швидкої об'єктивної оцінки ступеня тяжкості хвороби, що в подальшому дозволило індивідуалізувати лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу.

Доведено, що залучення до базисного лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу комбінованого пробіотика (КП) (живі ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; спори *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$) як при проведенні антибактеріальної терапії, так і без неї сприяє пришвидшенню нормалізації клінічних параметрів і мікробіотичних показників товстого кишечника (Патент «Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих» МПК А61К35/78).

Поглиблено уявлення про патогенетичні особливості гастроінтестинальної форми сальмонельозу з урахуванням мікробіоценозу товстої кишки, параметрів ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності, що підтверджено кореляційними зв'язками. Встановлено залежність індексів ендогенної інтоксикації від тривалості діарейного синдрому, тривалості та виразності гарячки ($r =$ від $+0,35$ до $+0,89$; $p < 0,01$). Клінічна характеристика запального процесу підтверджується прямими зв'язками між тривалістю больового синдрому та індексами запалення ($r = +0,38$; $r = +0,51$; $p < 0,05-0,001$). Прямий зв'язок між спазмом сигми, наявністю домішок слизу і крові у калі та індексом запалення ($r = +0,53$;

+0,48; +0,28; $p < 0,05-0,001$) підтверджує наявність запального процесу у кишечнику.

Доведено вплив мікробіоценозу товстої кишки на: активність неспецифічної реактивності (рівень біфідобактерій та лактобактерій корелював з індексами неспецифічної реактивності, індексами активності запалення ($r =$ від +0,41 до +0,69; $p < 0,05-0,001$); розвиток і виразність ендогенної інтоксикації, запальних реакцій і алергізацію – прямий кореляційний зв'язок індексів інтоксикації, неспецифічної реактивності та алергізації з гемолізуючими мікроорганізмами ($r =$ від +0,45 до +0,84; $p < 0,05$); УПМ ($r =$ від +0,41 до +0,56; $p < 0,05$); грибами роду *Candida* ($r =$ від +0,41 до +0,47; $p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів.

Удосконалено оцінку тяжкості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу з подальшою індивідуалізацією комплексного лікування за рахунок створеної математичної моделі з урахуванням найбільш інформативних клініко-лабораторних параметрів (кількість випорожнень хворого за добу, температура тіла, показники лейкоцитарний індекс інтоксикації і індекс зсуву лейкоцитів).

Доведена клінічна ефективність і рекомендовані способи лікування дорослих хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу з використанням комбінованого пробіотика (КП), що сприяє скороченню тривалості больового та діарейного синдромів, термінів перебування хворих у стаціонарі, нормалізації мікрофлори кишечника.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні імені З. Й. Красовицького, Хмельницької міської інфекційної лікарні, Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні, Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні.

Викладені в дисертації матеріали використовуються у навчальному процесі підготовки студентів і перепідготовки лікарів на кафедрах

інфекційних хвороб Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Оцінка змісту дисертації.

Дисертація побудована за традиційним принципом, складається із вступу, огляду літератури, розділу, який присвячений характеристиці обстежуваних хворих та методам дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота викладена на 203 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 4 клінічними прикладами, 31 рисунком, 27 таблицями. Список використаних джерел містить 249 посилань, зокрема 99 – кирилицею, 150 – латиницею.

При аналізі окремих розділів дисертаційної роботи Чемич О.М. встановлено наступне.

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення. Чітко сформульовані актуальність, визначено напрямок власного дослідження, сформульовані мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені згідно вимог.

Розділ 1 “Етіологічні, епідеміологічні, клініко-патогенетичні особливості сучасного сальмонельозу. Новітні погляди на діагностику і лікування. (огляд літератури)”. Дисертанткою ретельно проаналізовані сучасні літературні дані щодо етіологічних і епідеміологічних особливостей сальмонельозу, клініко-патогенетичні механізми розвитку сальмонельозу на сучасному етапі.

Особлива увага приділена аналізу літератури щодо механізмів розвитку ендогенної інтоксикації при сальмонельозі та існуючих методів визначення показників інтоксикації та неспецифічної реактивності.

Окремий розділ присвячений аналізу сучасних підходів до лікування хворих на сальмонельоз. Продемонстровано відсутність уніфікованих схем лікування хворих на сальмонельоз та неоднозначність підходів до проведення антибактеріальної терапії та дискусійні питання щодо вибору пробіотика.

Розділ 1 завершується резюме, в якому акцентовано на недостатній вивченості клініко-лабораторних і мікробіотичних зміни при сальмонельозі на тлі різних схем лікування, відсутності уніфікованих критеріїв об'єктивізації ступеня тяжкості хвороби та диференційованого призначення терапії. Зазначене вище дозволило Чемич О.М. обґрунтувати напрямок свого дослідження.

Розділ 2 “Матеріали і методи” дає чітку уяву про дизайн дослідження, критерії включення й виключення з дослідження, критерії постановки діагнозу сальмонельоз. В цьому розділі наведена загальна характеристика клінічних груп хворих, які включені в дослідження.

Описані методи, які були застосовані при обстеженні хворих, а саме наведено розрахунок інтегративних показників ендогенної інтоксикації, описано спосіб розрахунку індексів ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності за допомогою створеного Android-додатку, мікробіологічні методи дослідження. Слід зазначити, що робота виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів лабораторного та мікробіологічного досліджень, а також сучасних статистичних методів при аналізі отриманих даних.

Розділ 3 “Клініко-епідеміологічні особливості сальмонельозу у гострому періоді”. В цьому розділі дисертанткою ретельно проаналізовані етіологічні та епідеміологічні особливості гастроінтестинальної форми сальмонельозу у залежності від статі, віку та етіологічного чинника. Показано, що провідним етіологічним чинником є *S. enteritidis* (74,10 %), яка викликає частіше захворювання у жінок (у 1,3 раза, $p < 0,01$), на відміну від *S. typhimurium*, яка частіше виявляється у чоловіків (у 2,4 раза, $p < 0,01$).

S. enteritidis є збудником сальмонельозу в осіб більш молодшого віку, ніж *S. typhimurium* (відповідно $(39,35 \pm 1,79)$ року і $(44,59 \pm 1,51)$ року; $p < 0,05$). Основними ймовірними факторами передачі сальмонельозу у чоловіків частіше, ніж у жінок є яйця птиці (47,97 % проти 28,79 %, $p < 0,05$), молокопродукти (30,89 % проти 27,27 %, $p < 0,05$), а у жінок частіше, ніж у чоловіків - рибопродукти (19,70 % проти 13,82 %, $p < 0,05$), споживання кондитерських виробів (7,58 % проти 3,25 %, $p < 0,05$). При сальмонельозі збудником якого є *S. typhimurium* факторами передачі частіше є яйця (46,94 % проти 39,29 %, $p < 0,05$) та рибопродукти (18,37 % проти 12,86 %, $p < 0,05$), а при виявленні *S. enteritidis* – овочі (у 1,9 раза частіше, $p < 0,05$).

Ретельний аналіз клінічної симптоматиці у хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу у взаємозв'язку із інтегративними показниками ендогенної інтоксикації й неспецифічної реактивності дозволив визначити найбільш інформативні параметри для створення в подальшому математичної моделі оцінки тяжкості перебігу захворювання. Доведено, що у гострому періоді сальмонельозу, не залежно від статі та етіології, виразний СЕІ і зміни неспецифічної реактивності підтверджувалися підвищенням ЛПІ (у 6,9 раза), ІЗЛК (у 2,6), ГПІ (у 9,4), ПІ (у 32,6), РВН (у 5,5), ІСНМ (у 2,5), ІЛ ШОЕ (у 1,7), ЯІ (у 8,0 раза) та зниженням ІЛГ (у 2,3 раза), І лімф. (у 2,5), ІСЕЛ (у 4,0), ІА (у 2,8) ($p < 0,05$). Роль СЕІ і змін неспецифічної реактивності у клінічному перебігу сальмонельозу підтверджено корелятивними зв'язками між індексами ендогенної інтоксикації та тривалістю діарейного синдрому і гарячки (r від +0,35 до +0,89; $p < 0,01$), між тривалістю больового синдрому та індексами запалення ($r = +0,38$; $r = +0,51$; $p < 0,05-0,001$), між спазмом сигмоподібної кишки, наявністю домішок слизу і крові у калі та індексом запалення ($r = +0,53$; +0,48; +0,28; $p < 0,05-0,001$).

В цьому розділі наведений аналіз змін мікробіоценозу товстої кишки у хворих на сальмонельоз залежно від етіологічного чиннику та їх взаємозв'язок із показниками ендогенної інтоксикації й неспецифічної

реактивності. Доведено, що у хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу при госпіталізації зменшена кількість у кишечнику біфідобактерій (на 2,3 lg), лактобацил (на 2,2 lg) і кишкової палички (на 1,8 lg), при збільшенні гемолізуючих (на 1,9 lg) і УПМ (на 3,8 lg) та грибів роду *Candida* (на 2,3 lg), порівняно зі здоровими особами, з частішим виявленням зазначених змін при сальмонельозі спричиненому *S. enteritidis* ($p < 0,05-0,001$). Вплив змін мікробіоценозу товстої кишки на виразність ендогенної інтоксикації й неспецифічної реактивності підтверджують кореляційні зв'язки ($p < 0,05-0,001$) між рівнем біфідобактерій та індексом запалення ($r = -0,42$); біфідобактерій та лактобактерій з індексами неспецифічної реактивності, індексами активності запалення (r = від +0,41 до +0,69); розвиток і виразність ендогенної інтоксикації, запальних реакцій і алергізацію – зв'язок індексів інтоксикації, неспецифічної реактивності та алергізації з гемолізуючими мікроорганізмами (r = від +0,45 до +0,84); УПМ (r = від +0,41 до +0,56); грибами роду *Candida* (r = від +0,41 до +0,47).

Розділ 3 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 4 наукові праці.

Розділ 4 “Математичне моделювання діагностики і прогнозування перебігу сальмонельозу”. В цьому розділі дисертанткою доведено, що для швидкої об'єктивної оцінки ступеня тяжкості гастроінтестинальних форм сальмонельозу слід використовувати запропоновані високоінформативні діагностичні критерії (кількість випорожнень хворого за добу, температура тіла, показники лейкоцитарного індексу інтоксикації і індексу зсуву лейкоцитів) при розрахунку відповідного показника в автоматичному режимі за допомогою створеного мобільного додатку для операційної системи Android «Ступінь тяжкості сальмонельозу».

Розділ 4 добре містить табличний матеріал, рисунки, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 3 наукові праці.

Розділ 5 “Ефективність різних схем лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу”.

В цьому розділі наведений аналіз результатів лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу при застосуванні різних схем з урахуванням динаміки клінічних проявів, гематологічних змін та параметрів ендогенної інтоксикації, а також динаміки відновлення показників мікробіоценозу товстого кишечника. У залежності від призначення лікувальних засобів усі обстежені були розподілені простим випадковим методом на чотири групи. Перша група CI (52 пацієнта) – одержували базисну терапію і антибактеріальні препарати. Друга група CII (29 осіб) – отримували базисну терапію без антибактеріального препарату з додаванням досліджуваного комбінованого пробіотику. Третя група CIII (83 хворих) - отримували базисну терапію та досліджуваний комбінований пробіотик. Четверта група CIV (25 обстежених) - базисна терапія та інші пробіотики.

Ретельний аналіз зазначених вище параметрів дозволив дисертантці продемонструвати, що залучення до базисного лікування хворих на сальмонельоз комбінованого пробіотику як під час проведення антибактеріальної терапії (група CIII), так і без неї (група CII) сприяє пришвидшенню нормалізації клініко-лабораторних параметрів. У пацієнтів групи CIII зникнення симптомів відбувалося у 1,2–1,6 раза швидше, а в групі CII – в 1,1–1,6 раза швидше порівняно з групами CI та CIV ($p < 0,05–0,001$). У хворих CII та CIII груп, на відміну від обстежених CI та CIV груп, на момент завершення курсу лікування встановлено нормалізацію кількості біфідобактерій (відповідно $(7,71 \pm 0,19)$, $(7,79 \pm 0,09)$ lg КУО/г), лактобацил (відповідно $(7,47 \pm 0,13)$, $(7,63 \pm 0,08)$ lg КУО/г) та загальної кількості кишкової палички (відповідно $(7,25 \pm 0,17)$, $(7,23 \pm 0,11)$ lg

КУО/г); зникнення гемолізуючих мікроорганізмів у хворих групи СІІ; зменшення кількості УПМ та грибів роду *Candida* у пацієнтів груп СІ ((1,33 ± 0,17), (1,13 ± 0,13) lg КУО/г) та СІІ ((1,30 ± 0,11), (1,08 ± 0,08) lg КУО/г), ((2,0 ± 0,19), (1,88 ± 0,30) lg КУО/г) ($p < 0,05$).

Розділ 5 добре ілюстрований діаграмами, табличним матеріалом, містить клінічні приклади, які дозволили продемонструвати ефективність запропонованого лікування. Розділ завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 9 наукових праць.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження автор дає глибоко обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює всі розділи дисертації.

Результати дисертаційної роботи відображені у **висновках**, які є добре обґрунтованими, відповідають поставленим меті і завданням та змісту дисертації.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, логічно витікають з результатів дослідження й реальні для використання.

Список використаних джерел складений правильно, згідно сучасних вимог та стандартів, містить переважно нові літературні джерела.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, з яких 6 статей, що входять до переліку, затвердженого ДАК України; 2 статті в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз: РИНЦ, Index Copernicus, ASI, BASE, BVS, ERIH PLUS, Google Scholar, OAJI, SIS, OCLC; 11 тез доповідей. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Основні матеріали та положення дисертації були викладені та обговорені на: IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Тернопіль, 2015 р.); всеукраїнських науково-практичних конференціях – «Фармакотерапія і

профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (м. Харків, 2014 р.); «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми 2015, 2016, 2017 рр.); «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Вінниця, 2016 р.); Міжнародних конференціях – IV, V Міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 2016, 2017 рр.); науково-практичних конференціях з міжнародною участю – «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань» (м. Львів, 2016 р.), «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» (м. Харків, 2017 р.).

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації, віддзеркалює основні положення наукової роботи, підкреслює наукову новизну, теоретичне та практичне її значення.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає, крім наявності окремих неточних виразів та формулювань, поодиноких стилістичних помилок. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату Чемич О.М. дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Вказані зауваження носять виключно технічний характер, не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У порядку дискусії до дисертанта є наступні запитання:

1. Чи спостерігали Ви формування бактеріоносійства сальмонел після проведеного лікування. Якщо так, то яка схема лікування у цих випадках була застосована?
2. Як Ви можете пояснити швидку відновлювальну дію на мікрофлору кишечника даного пробіотика, якщо курс лікування складав 5 днів?

3. У якого відсотка хворих в гострому періоді гастроінтестинальної форми сальмонельозу Ви спостерігали синдром цитолізу печінкових клітин, якими механізмами пояснювали його розвиток та як Ви виключали дію інших чинників в формуванні цього синдрому?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Чемич Оксани Миколаївни на тему «Клініко-епідеміологічні та мікробіологічні особливості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу, удосконалення діагностики та лікування» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Мороз Лариси Василівни є самостійною, завершеною науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі. 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.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету,
д. мед. н., професор



Рябоконт О.В.
ПІДТВЕРДЖУЮ
зав. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
13.02.2018 р. Підпис