

ВІДГУК

офіційного опонента професора кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук Юрко Катерини Володимирівни на дисертаційну роботу **Чемич Оксани Миколаївни «Клініко-епідеміологічні та мікробіологічні особливості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу, удосконалення діагностики та лікування»**, подану до спеціалізованої Вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

Актуальність теми. Кишкові інфекційні захворювання є актуальною проблемою інфекційної патології. Сальмонельоз займає серед цієї групи хвороб чільне місце. В останні роки на тлі соціально-економічних та епідемічних негараздів на території нашої країни ситуації щодо сальмонельозу залишається неблагополучною.

Відомо, що сальмонельоз перебігає з дисбіотичними розладами мікрофлори кишечника різної вираженості залежно від ступеня тяжкості хвороби. Фізіологічне значення мікрофлори товстої кишки трудно переоцінити. Це важлива система захисту, яка забезпечує стійкість до колонізації слизових оболонок травного тракту патогенними та умовно-патогенними бактеріями. Нормальна мікрофлора виконує багато важливих функцій: імуностимулюючу, антагоністичну, травну, дезінтоксикаційну. Мікрофлора, змінена в якісному та кількісному складі, не здатна виконувати притаманні їй функції.

Доведено, що використання антибіотиків значно поглиблює дисбіотичні розлади в кишечнику, які супроводжують сальмонельоз. Антибіотики мають великий руйнівний вплив на нормальну мікрофлору та призводять до порушень мікробіоценозу товстої кишки, що відіграє важливу роль в патогенезі сальмонельозу і сприяє формуванню затяжного перебігу інфекційного процесу та тривалого бактеріоносійства. Ще одним актуальним питанням антибактеріальної терапії

хворих на сальмонельоз є постійний зріст резистентності сальмонел до антибактеріальних препаратів. У зв'язку з цим антибактеріальні засоби, які використовувалися раніше, виявляються малоефективними.

Таким чином, традиційна терапія сальмонельозу здебільшого недостатньо ефективна. Саме тому виникає необхідність оптимізації комплексного лікування сальмонельозу з урахуванням стану мікрофлори товстої кишки. Важливе значення має розробка та впровадження в клінічну практику фармакологічних препаратів, які не мають негативного впливу на нормальну мікрофлору товстої кишки або сприяють її відновленню.

Отже, дисертація *Чемич Оксани Миколаївни* присвячена вирішенню саме цих нез'ясованих питань та спрямована на розробку діагностичних критеріїв ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу та патогенетичне обґрунтування вибору схеми лікування на підставі визначення найбільш інформативних клінічних параметрів, показників ендогенної інтоксикації та мікробіоценозу кишечника, тому актуальність її не викликає сумніву.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконувалось у рамках науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету (СумДУ) «Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів в 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).

Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації, їх достовірність і новизна. У дослідження залучена достатня кількість хворих і практично здорових людей. Всього обстежено 297 пацієнтів на гострі кишкові інфекції, середньої тяжкості з виразним гастроінтестинальним синдромом. Серед них 97 хворих із гострими кишковими інфекціями викликаними УПМ та 11 – вірусної етіології, 189 –

із сальмонельозом. Досліджували 189 хворих на сальмонельоз. Групу здорових осіб склали 44 донори. Всі лікувально-діагностичні процедури здійснювалися за інформованою згодою пацієнтів.

При виконанні дисертації О.М. Чемич використала сучасні методи обстеження хворих, а саме: об'єктивне обстеження пацієнтів, збір анамнестичних даних; загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, твердофазовий імуноферментний аналіз (ІФА), реакція аглютинації з автокультурою пацієнтів, визначення антигенів у випорожненнях при проведенні швидких тестів, бактеріологічне дослідження калу з метою з'ясування етіології та стану мікробіоценозу кишечника; математичне моделювання, статистичні.

Основні положення роботи, що сформульовані автором дисертації, викладені на підставі глибокого аналізу джерел літератури та результатів власних досліджень. Усі положення роботи науково обґрунтовані. У роботі використані сучасні методи статистичної обробки. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакету програм SPSS, 12 (ліцензійний номер 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова) та «STATISTICA 5,5» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів (належить ЦНІТ імені М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Оформлення та друк роботи виконували в текстовому редакторі Word. Суттєвість різниці між окремими показниками вибіркового дослідження оцінювали за коефіцієнтом вірогідності (критерій Стьюдента). Для оцінки вірогідності більшої від двох кількості показників клініко-статистичних груп використовували критерій відповідності Пірсона (χ^2). Зв'язки між досліджуваними ознаками встановлювали шляхом визначення коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (r_s).

Наукові положення та висновки дисертації логічно виходять з результатів проведених досліджень, відповідають поставленим завданням і мають наукову новизну. На підставі проведеного комплексу епідеміологічного, клініко-лабораторного, мікробіологічного досліджень поглиблено уявлення про

узгодженість взаємодії мікробіоти товстої кишки, імунної і гематологічної систем при гастроінтестинальній формі сальмонельозу.

Отже, обсяг поданого в дисертаційній роботі матеріалу цілком достатній, на підставі проведеного дослідження та аналізу матеріалу можна судити про наукову новизну та практичну значимість одержаних результатів.

Наукова новизна роботи. Вперше на підставі визначення найбільш інформативних клінічних параметрів, показників ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності (кількість випорожнень хворого за добу, температура тіла, показники ЛШ і ІЗЛК) створено математичну модель ступеня тяжкості хвороби для подальшої індивідуалізації лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу, зокрема обґрунтовано призначення комбінованого пробіотика на тлі базисної терапії замість антибактеріального препарату хворим з легким та середньотяжким перебігом захворювання (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 і 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 $+0,47$; $p<0,05$). Стимулювальний і захисний вплив кишкової мікрофлори доводять негативні кореляційні зв'язки між біфідобактеріями і гемолізуючими мікроорганізмами ($r= -0,27$; $p<0,05$), УПМ ($r= -0,26$; $p<0,05$) та грибами роду *Candida* ($r= -0,24$; $p<0,05$).

Доведено, що залучення до базисного лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу комбінованого пробіотику (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 та мікробіотичних показників товстого кишечника.

Важливість отриманих результатів для науки та народного господарства, рекомендації щодо їх використання. Удосконалено оцінку ступеня тяжкості 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 ЛШ і ІЗЛК).

Дисертантом доведена клінічна ефективність і рекомендовані способи лікування дорослих хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу з використанням комбінованого пробіотику. Застосування цих лікувальних схем сприяє скороченню тривалості больового та діарейного синдромів, термінів перебування хворих у стаціонарі, нормалізації мікрофлори кишечника, що не супроводжується посиленням синдрому ендогенної інтоксикації. Показано, що дана комбінація має клініко-лабораторну ефективність порівняно з іншими застосовуваними схемами лікування.

Усі матеріали роботи впроваджені в практику охорони здоров'я у лікувально-профілактичних закладах 4 областей України.

Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах.

Основні результати досліджень висвітлено у 20 наукових працях, з яких 6 статей – які входять до переліку, затвердженого ДАК України, 2 статті у журналах, що включені до міжнародних наукометричних баз: РИНЦ, Index Copernicus, ASI, BASE, BVS, ERIN PLUS, Google Scholar, OAJ, SIS, OCLC. 11 тез доповідей. Отримано 1 патент України на корисну модель. Усі основні положення, результати та висновки роботи опубліковані у відповідних наукових виданнях.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота О.М. Чемич викладена у традиційній формі та складається з анотацій державною та англійською мовами, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Повний обсяг дисертації складає 203 сторінки друкованого тексту, із них 159 сторінок основного тексту. Список літератури складає 249 джерел, з них 99 кирилицею (39,8 %), 150 латиницею (60,2 %). У дисертації наведено 22 таблиці та 32 рисунки.

В анотаціях дисертантом подано узагальнений виклад основного змісту дисертаційного дослідження, представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У вступі детально обґрунтовано актуальність роботи, висвітлено мету та завдання дослідження, наукову новизну, практичну значимість і впровадження роботи в практику. Мета та завдання дослідження сформульовані чітко та, в подальшому, повною мірою відповідають висновкам. Детально відображена наукова новизна, практичне значення роботи сформульовано чітко. Практичні рекомендації реальні щодо використання у клінічній практиці для оцінки ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу, рекомендовані способи лікування.

У першому розділі (огляд літератури), який складає 21 сторінку (13,2 %), дисертантом представлені сучасні літературні дані щодо етіології, епідеміології, клініко-патогенетичних особливостей сучасного сальмонельозу, новітні погляди на діагностику та лікування. Перший розділ містить 4 підрозділи, в яких наведено дані

щодо сучасної етіологічної та епідеміологічної характеристики сальмонельозу (підрозділ 1.1). Проаналізовано наукові дані стосовно клініко-патогенетичних механізмів розвитку сальмонельозу (підрозділ 1.2). Дисертантом показано, що провідним синдром сальмонельозу є ендогенна інтоксикація, наведено методи визначення показників ендогенної інтоксикації, неспецифічної реактивності та особливості лікування сальмонельозу на сучасному етапі (підрозділи 1.3, 1.4). Розділ написаний вміло, з глибоким розумінням теоретичних і практичних аспектів проблеми, широким ознайомленням з вітчизняними та іноземними науковими публікаціями, вказує на високий рівень ерудиції автора.

У другому розділі (матеріали і методи дослідження) автором у достатньому обсязі наведені дані про розподіл обстежених осіб на клінічні групи та їх характеристика, критерії залучення та вилучення, здійснено клініко-лабораторну оцінку досліджених пацієнтів, опис основних методів дослідження, характеристику препаратів, що застосовувалися. Так, надано опис бактеріологічного дослідження калу з метою з'ясування етіології та стану мікробіоценозу кишечника, розрахунок індексів ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності. Методи досліджень, які були використані в роботі, є загальновизнаними та об'єктивними. Чемич О.М. детально описала спеціальні методи дослідження із зазначенням лабораторій, в яких вони виконані. Дисертантом обрані сучасні методи статистичної обробки, що є достатніми для оцінки та аналізу отриманих результатів.

За результатами, викладеними у розділі, опубліковано 4 статті. Розділ 2 достатньо ілюстрований таблицями, діаграмами.

У третьому розділі представлені клініко-епідеміологічні особливості сальмонельозу в залежності від етіології і статі. Так, підрозділ 3.1 присвячений етіологічним та епідеміологічним особливостям сальмонельозу, підрозділ 3.2 – клінічним симптомам сальмонельозу при госпіталізації, а підрозділ 3.3 – лабораторним і мікробіоценотичним показникам при сальмонельозі в гострому періоді.

Дисертантом встановлено, що у хворих на сальмонельоз провідним етіологічним чинником є *S. enteritidis*, яка викликає захворювання частіше у жінок,

на відміну від *S. typhimurium*, яка частіше виявляється у чоловіків ($p < 0,01$). Основними ймовірними факторами передачі сальмонельозу у чоловіків частіше, ніж у жінок є яйця птиці ($p < 0,05$), молокопродукти ($p < 0,05$), а у жінок частіше, ніж у чоловіків – рибодукти ($p < 0,05$), споживання кондитерських виробів ($p < 0,05$). При сальмонельозі збудником якого є *S. typhimurium* факторами передачі частіше є яйця та рибодукти ($p < 0,05$), а при виявленні *S. enteritidis* – овочі ($p < 0,05$).

Автором зазначено, що при гастроінтестинальній формі сальмонельозу переважають гастроентеритний (51,85 %) і гастроентероколітний (32,28 %) варіанти. Виразність симптоматики залежить від гендерної ознаки та етіологічного чиннику. У жінок, на відміну від чоловіків, частіше превалюють скарги на нудоту, біль у епігастральній і лівій здухвинній ділянках, головний біль та домішки слизу у калі ($p < 0,05$). У чоловіків частіше, ніж у жінок, виявляється збільшення розмірів печінки, біль у гіпогастральній ділянці і спазм сигмоподібної кишки ($p < 0,05$). При сальмонельозі спричиненому *S. typhimurium* частіше, ніж при виявленні *S. enteritidis* визначається больовий синдром у мезогастральній і гіпогастральній ($p < 0,05$) ділянках, тоді як у правій здухвинній ділянці він діагностується рідше ($p < 0,05$). Мікробіотичні зміни характеризуються зменшенням кількості біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички (на 2-3 lg, $p < 0,001$), при збільшеному рівні гемолізуючих і умовнопатогенних мікроорганізмів та грибів роду *Candida*, а частота змін превалює при *S. enteritidis* ($p < 0,05-0,001$). Гематологічні зміни у хворих на сальмонельоз спричинений *S. enteritidis* характеризуються більшою кількістю паличкоядерних нейтрофілів та меншим вмістом гемоглобіну, тромбоцитів ($p < 0,05$).

Розділ 3 завершується резюме, достатньо ілюстрований таблицями та діаграмами. Результати розділу висвітлені в 2 статтях.

Четвертий розділ присвячений математичному моделюванню підходів до діагностики, лікування та прогнозування перебігу сальмонельозу. У підрозділі 4.1 представлено вивчення кореляційних зв'язків між інтегративними індексами ендогенної інтоксикації і клінічною симптоматикою сальмонельозу в гострому періоді. У підрозділі 4.2 надано інформацію щодо кореляційних зв'язків між інтегративними індексами інтоксикації, неспецифічної реактивності та

мікробіоценозом кишечника в гострому періоді. Наведені кореляційні зв'язки мікробіоценозу кишечника в гострому періоді сальмонельозу (підрозділ 4.3), а також математичне моделювання ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу (підрозділ 4.4).

Автор доводить, що для швидкої об'єктивної оцінки ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу слід використовувати запропоновані високоінформативні діагностичні критерії (кількість випорожнень хворого за добу, температура тіла, показники ЛШ і ІЗЛК). Відповідний показник слід розраховувати в автоматичному режимі за допомогою створеного мобільного додатку для операційної системи Android «Ступінь тяжкості сальмонельозу».

Розділ 4 достатньо ілюстрований таблицями, діаграмами і завершується резюме. За результатами, викладеними у розділі, опубліковано 2 статті.

У **п'ятому розділі** розглянуто ефективність різних схем лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу. Дисертантом наведено загальну характеристику досліджуваних груп хворих на сальмонельоз у гострий період (підрозділ 5.1), а також клініко-лабораторну характеристику досліджуваних груп хворих на сальмонельоз у період ранньої реконвалесценції (підрозділ 5.2).

Автором доведено, що залучення до базисного лікування хворих на сальмонельоз комбінованого пробіотика як при проведенні антибактеріальної терапії (група СІІІ), так і без неї (група СІІ) сприяє пришвидшенню нормалізації клініко-лабораторних параметрів. У пацієнтів групи СІІІ зникнення симптомів відбувалося у 1,2-1,6 рази швидше, а у групі СІІ у 1,1-1,6 рази швидше порівняно з групами СІ та СІV ($p < 0,05-0,001$). У хворих СІІ та СІІІ груп, на відміну від обстежених СІ та СІV груп, на момент завершення курсу лікування встановлено нормалізацію кількості біфідобактерій, лактобацил та загальної кількості кишкової палички; зникнення гемолізуючих мікроорганізмів у хворих групи СІІІ; зменшення кількості УПМ та грибів роду *Candida* у пацієнтів груп СІІ та СІІІ, ($p < 0,05$).

Розділ 5 ілюстрований клінічними прикладами, таблицями, діаграмами та завершується резюме. Результати розділу висвітлені в 2 статтях і патенті України на корисну модель.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» автором проведено детальне обговорення результатів дослідження. Він написаний за традиційним принципом, містить узагальнення власних досліджень дисертанта, що співставлені з сучасними даними інших науковців. Обговорення отриманих результатів обґрунтоване власним баченням виявлених змін.

Висновки ґрунтуються на результатах проведених досліджень, чітко сформульовані автором, логічні, відповідають меті та завданням.

Практичні рекомендації обґрунтовані, випливають з матеріалів роботи, сформульовані чітко та можуть бути використані лікарями у клінічній практиці.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних публікацій, широко використані роботи іноземних авторів (60,2 %).

Автореферат дисертації повністю відповідає викладеному матеріалу в дисертаційній роботі.

Зауваження

У дисертаційній роботі є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, які не мають суттєвого впливу на значущість виконаного дослідження. Принципових зауважень і заперечень щодо поданого та викладеного у дисертації матеріалу немає.

Для дискусії пропонуються наступні запитання:

1 Чим на Вашу думку обумовлені гендерні особливості клінічних симптомів сальмонельозу, а саме переважання скарг на нудоту, біль в епігастральній та лівій здухвинній ділянках і домішки слизу у калі – у жінок; збільшення розмірів печінки, біль у гіпогастральній ділянці та спазм сигмоподібної кишки – у чоловіків?

2 Чому запропоновану Вами математичну модель ступеня тяжкості сальмонельозу Ви назвали прогностичною? Серед 15 інтегративних показників ендогенної інтоксикації чому Вами були обрані лише два – ЛШ та ІЗЛК?

3 Чому з усього різноманіття препаратів, які сприяють відновленню мікробіоценозу кишечника, Ви обрали саме досліджений Вами комбінований пробіотик? Яка була тривалість терапії?

ВИСНОВКИ

Отже, дисертаційна робота **Чемич Оксани Миколаївни «Клініко-епідеміологічні та мікробіологічні особливості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу, удосконалення діагностики та лікування»**, подана до спеціалізованої Вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби, є завершеним кваліфікованим науковим дослідженням.

Враховуючи актуальність обраної теми, обсяг проведених власних досліджень, обґрунтованість та наукову новизну висновків і практичних рекомендацій, аналіз дисертації, автореферату, опублікованих наукових праць, позитивні характеристики впровадження отриманих результатів у практику, дисертація Чемич О. М. 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 – Чемич Оксана Миколаївна – заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент
 професор кафедри інфекційних хвороб
 Харківського національного
 медичного університету МОЗ України,
 доктор медичних наук



К. В. Юрко