

Голові Спеціалізованої Вченої ради
Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології
та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
член-кор. НАМН України, професору
Задорожній В.І.

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету МОЗ України Чумаченко Тетяни Олександрівни на дисертаційну роботу **Козішкурт Олени Володимирівни** «Епідемічний процес інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі у регіоні Північно-західного Причорномор'я та шляхи оптимізації епідеміологічного нагляду», подану на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 - «епідеміологія».

Актуальність теми дослідження. Значимість проблеми гострих кишкових інфекцій (ГКІ) визначається високим рівнем щорічної смертності осіб усіх вікових груп, що за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) приводять до більш ніж 1,6 мільйона смертей у світі, у тому числі серед дітей до 5 років. Щороку відбувається зріст захворюваності на інфекційні хвороби з фекально-оральним механізмом передачі (ІХ ФОМП) і в Україні, що вказує на низьку ефективність протиепідемічних заходів, що застосовуються. Спектр збудників ГКІ досить великий. Він включає значну кількість як бактерійних, так і вірусних інфекційних агентів. Незважаючи на досягнення в області молекулярно-генетичних досліджень, питома вага ГКІ з невстановленим збудником (ГКІНЗ) залишається високою. До найбільш поширених вірусних збудників ГКІ відносяться ротавіруси (РВ), норовіруси (НВ), аденовіруси (АдВ) та астровіруси (АсВ).

За даними ВООЗ у світі щороку реєструють близько 1,5 млн. випадків гепатиту А (ГА) (внаслідок чого у 2015 р. померло 7134 особи) і 3,3 мільйони симптоматичних випадків гепатиту Е (ГЕ) (у 2016 р. у світі загинуло близько 44 тисяч осіб). Віруси ентеральних гепатитів (ЕГ) поширюються спільними шляхами зі збудниками ГКІ, тому доцільно проводити дослідження проявів епідемічного процесу (ЕП) цих інфекцій одночасно.

Зріст міграційних процесів, інтенсивний розвиток міжнародного туризму, зміна структури харчування і водоспоживання супроводжуються зміною ролі окремих збудників, їх вірулентності і резистентності, закономірними змінами характеру проявів ЕП ІХ ФОМП.

Вивчення сучасних особливостей перебігу ЕП цієї групи захворювань, етіологічної структури, генетичних та фенотипових характеристик вірусних збудників (ВЗ), проявів активності їх циркуляції у водних об'єктах сприятиме розробці шляхів оптимізації епідеміологічного нагляду (ЕН) за ІХ ФОМП в Україні на прикладі регіону з найвищим в країні рівнем захворюваності. Саме цій важливій і масштабній у рамках держави проблемі присвячена дисертаційна робота Козішкурт Олени Володимирівни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена робота є фрагментами науково-дослідницьких робіт кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ): «Санітарно-епідеміологічний моніторинг циркуляції збудників інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі з метою удосконалення сучасного санітарного нормативно-правового забезпечення діяльності органів практичної охорони здоров'я» (номер державної реєстрації (НДР) – 0115U006639; термін виконання – 2015-2018 рр.) та «Вивчення етіологічної структури збудників кишкових інфекційних хвороб з метою удосконалення існуючої системи епідеміологічного нагляду» (НДР – 118U007318; термін виконання – 2019-2023 рр.). Дисертант була та є відповідальним виконавцем вказаних робіт.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Всі представлені в роботі результати, наукові положення і висновки базуються на власних дослідженнях, їхня достовірність обумовлена комплексним використанням сучасних епідеміологічних, бактеріологічних, санітарно-вірусологічних, молекулярно-генетичних, статистичних методів дослідження для вирішення поставлених завдань, значним обсягом дослідженого та проаналізованого матеріалу (524 звітів про інфекційні та паразитарні захворювання, 14368 медичних карт пацієнтів, хворих на ГКІ; 300 карт епідеміологічного розслідування; 10 звітів про результати вірусологічних досліджень клінічного матеріалу від хворих, 9 звітів про розшифровану етіологічну структуру хворих на ГКІ, 10 журналів реєстрації результатів бактеріологічних досліджень, 11 журналів реєстрації результатів серологічних досліджень інфекційного стаціонару»; акту виконаних робіт від ДУ «Республіканський науково-практичний центр епідеміології та мікробіології (РНПЦ ЕМ)» (м. Мінськ, Республіка Білорусь); «Журналу реєстрації результатів імунохроматографічних досліджень на виявлення антигенів кишкових вірусів», 11 звітів «Результати вірусологічних досліджень. Генотипування ротавірусів»; бактеріологічно досліджено 647 зразків фекалій хворих на ГКІ, 426 із них додатково з метою виявлення вірусів: 228 – з використанням імунохроматографічних тестів, 198 – з використанням ПЛР.

Проведено молекулярно-генетичні дослідження домінуючих збудників ГКІ з вивченням їх генетичної структури та побудовою дендрограм.

Результати досліджень статистично узагальнені зі застосуванням методів варіаційної статистики.

Обрані автором сучасні та інформативні методи досліджень дозволили повністю виконати поставлені задачі, сформульовані відповідно до мети досліджень, і розкрити суть проблеми, що вивчалась.

Таким чином, представлені в роботі Козішкурт О. В. наукові положення, висновки та практичні рекомендації можуть бути оцінені як цілком достовірні і обґрунтовані.

Наукова новизна положень, висновків, сформульованих у дисертації.

На підставі проведеного комплексу досліджень автором дано комплексну оцінку епідемічної ситуації ІХ ФОМП, отримані нові наукові дані щодо його еволюційних змін, високого рівня інтенсивності, змін в етіологічній структурі ГКІ в Україні і в регіоні Північно-західного Причорномор'я (ПЗП), до якого відносять Миколаївську, Одеську та Херсонську області. Встановлено, що на всій території України відбулось зменшення питомої ваги ГКІ зі встановленим збудником (ГКІВЗ) у 1,2 рази, дизентерії – майже у 3 рази, збільшення питомої ваги ГКІ з невстановленим збудником (ГКІНЗ) у 1,2 та РВІ у 1,8 разів. Серед населення регіону ПЗП відзначено вірогідно вищий ($t=13,61$; $p<0,001$) рівень захворюваності на ГКІ ($506,63\pm 29,64$) ‰ у порівнянні із загальними показниками у країні ($268,03\pm 11,39$) ‰ . Встановлено виражену тенденцію до зниження захворюваності на шигельоз, як у державі ($t_{\text{зн.ср.}} = -11,87\%$), так і в регіоні ($t_{\text{зн.ср.}} = -20,05\%$), стабільну тенденцію до зниження захворюваності на сальмонельоз у країні ($t_{\text{зн.ср.}} = -1,79\%$) та – до зросту у регіоні ($t_{\text{пр.ср.}} = +1,34\%$) та стабільно низький рівень реєстрованої захворюваності на ієрсиніоз, як серед населення України ($0,22\pm 0,20$) ‰ , так і – регіону ($0,31\pm 0,04$) ‰ . Відзначено виражену тенденцію до зросту захворюваності на РВІ і на території країни ($t_{\text{пр.ср.}} = +9,87\%$), і окремо взятого регіону ($t_{\text{пр.ср.}} = +7,22\%$) з двома періодичними підйомами (у 2014 та 2017 рр.), більш вираженими у регіоні, що пов'язано з активною циркуляцією на території Одеської області декількох генотипів РВ (у 2014 р. три генетичних варіанти: G2P[4] ($32,0\pm 4,59$)%, G4P[8] ($31,0\pm 4,56$)% і G1P[8] ($30,1\pm 4,52$)%, у 2017 р. домінував G1P[8] ($66,7\pm 4,91$)%).

Встановлено зріст захворюваності на ГКІНЗ в країні та у регіоні, з вираженою тенденцією до зросту ($t_{\text{пр.ср.}} = +7,01\%$ та $t_{\text{пр.ср.}} = +7,72\%$ відповідно), з вірогідно вищою інтенсивністю на півдні країни ($t=13,19$; $p<0,0001$), а середня щорічна кількість хворих досягала 39 448,10 у країні, у регіоні – 12 764,10, що склало 31,21% від загальної кількості випадків, що реєструвались. Зміни етіологічної структури ГКІ на території країни мають спільні риси з виявленими

у регіоні, при цьому кількість розшифрованих за допомогою бактеріологічного методу випадків ГКІ зменшилась більше ніж у 1,2 та у 1,5 рази відповідно.

Встановлено, що у період 2010-2015 рр. ЕП ГА мав низьку інтенсивність і на території країни $(5,90 \pm 1,05) / 10000$, і у регіоні ПЗП $(2,81 \pm 0,49) / 10000$. Проте у 2016-2018 рр. у регіоні ПЗП відзначено різке загострення епідемічної ситуації (ЕС) $(13,66 \pm 2,91) / 10000$, пов'язане з активізацією епідемічного процесу у Миколаївській $(7,90 \pm 2,73) / 10000$ і Одеській областях $(22,76 \pm 4,52) / 10000$. Вперше на прикладі Одеської області проведено вивчення динаміки ЕП ГА, включаючи його прихований компонент, у роки його високої та низької інтенсивності, так, у 2004 р. – при інтенсивному показнику (ІП) у дитячій групі – $96,14 / 10000$, поширеність антитіл до вірусу ГА (анти-НАV) IgG у дітей до 15 років становила 71,95%, серед загального населення – $37,10 / 10000$, поширеність анти-НАV IgG – $(78,98 \pm 0,35) \%$, що відповідає середньому рівню ендемічності ГА; у 2015 р. при ІП серед дітей – $1,80 / 10000$, у 20,31% дітей до 15 років були виявлені анти-НАV IgG, при ІП серед загального населення – $1,31 / 10000$ – у $(51,61 \pm 0,51) \%$, що відповідає низькому рівню ендемічності, виявлене зростання неіммунного прошарку переважно серед дітей підкреслює актуальність проблеми ГА для Одеської області і свідчить про ризик ускладнення ЕС та необхідність проведення вакцинації у випадку подальшого її погіршення. В той же час захворюваність на ГА протягом 2004-2015 рр. знизилась серед дитячого населення більше ніж у 50 разів, серед загального – майже у 30 разів, тоді як частота виявлення анти-НАV IgG у дітей зменшилась у 3,5 рази, серед загального населення – у 2,2 рази, що свідчить про суттєве переважання безсимптомних форм ГА, що не реєструються.

Вперше в Україні прояви ЕП гепатиту Е (ГЕ) вивчено за наявністю антитіл до вірусу ГЕ (анти-НЕV) IgM у хворих з жовтяницею у роки різної інтенсивності ЕП ГА, зважаючи на можливість реалізації механізму передачі загальними шляхами. У роки високої інтенсивності ЕП ГА (1994-1996 рр.) у $(1,36 \pm 0,49) \%$ хворих виявлено анти-НЕV IgM, у роки низької інтенсивності ЕП ГА (2015 р.) – у $(3,23 \pm 1,02) \%$ випадків. За результатами дослідження 2015 р. анти-НЕV IgG у дітей до 15 років виявлено у 1,56 % випадків, серед осіб до 30 років – у 2,83 % хворих, серед осіб, старших 30 років – у 15,0 % випадків, старших 60 років – у 20,0 % хворих. Встановлено зростання кількості серопозитивних осіб з віком: 75 % серопозитивних осіб склали чоловіки старше 30 років, що працюють у сільському господарстві; поряд з вірусом ГА (ВГА) в Одеській області циркулює вірус ГЕ (ВГЕ); проте поширеність ГЕ на території Одеської області є низькою.

Вперше проведено порівняльне вивчення динаміки захворюваності на ГА серед населення м. Одеси та частоти виявлення антигену (Аг) ВГА (Аг-ВГА)

у питній воді протягом трьох періодів з різною інтенсивністю ЕП ГА: 1991-2000, 2001-2009 та 2010-2018 рр. У два попередні періоди з високим рівнем захворюваності, частота виявлення Аг-ВГА була вищою ($r=0,66$); незважаючи на підйом захворюваності у 2016-2018 рр., частота виявлення Аг-ВГА була незначною, що вказує на покращення якості питної води та зменшення ролі водного шляху передачі ВГА на сучасному етапі розвитку ЕП ГА. Вперше встановлено, що при вірогідному зменшенні ($t=3,42$; $p<0,05$) забруднення питної води антигеном РВ (Аг-РВ) у 2010-2018 рр. ($1,16\pm 0,13$)% у порівнянні з попереднім періодом 2001-2009 рр. ($2,98\pm 0,10$)%, рівень захворюваності на РВІ у м. Одесі вірогідно ($t=4,13$; $p=0,003$) зріс ($57,58\pm 5,55$)/ $\infty\infty$ проти ($19,34\pm 6,17$)/ $\infty\infty$. у період 2001-2009 рр., що свідчить про активність інших шляхів передачі РВ у сучасний період.

Вперше на прикладі регіону ПЗП детально вивчено етіологічну структуру збудників ГКІ вірусної та бактеріальної природи з використанням комплексного підходу: бактеріологічного та методу ПЛР з використанням мультиплексних тест-систем. Встановлено зростання значимості умовно-патогенних збудників (УПЗ) ($45,82\pm 2,43$)% випадків, вірусів ($32,70\pm 2,29$)% випадків і зменшення патогенних збудників (ПЗ) ($11,22\pm 1,54$)% випадків, не встановлено етіологічний фактор у ($10,26\pm 1,48$)% випадків. У структурі ГКІНЗ частка вірусів сягає ($71,21\pm 3,22$)%. У більшості випадків встановлення етіологічного діагнозу є неможливим внаслідок того, що специфічні лабораторні дослідження не проводяться. У якості чинника при ГКІНЗ у осіб різних вікових груп виявлені НВ I, II генотипів ($37,20$ %), РВ ($26,83$ %), АдВ ($14,02$ %), у тому числі респіраторний тип (серотип С), АсВ ($12,80$ %), ентеровіруси (ЕВ) ($7,93$ %) та саповіруси ($1,22$ %).

Вперше на прикладі Одеської області за даними дозорного ЕН за РВІ, проведеному у 2007-2017 рр., вивчено молекулярно-генетичні властивості циркулюючих РВ та встановлено середньої сили кореляцію між зміною впродовж 2-3 років домінуючих генотипів РВ: G1P[8], G3P[8], G4P[8] і G2P[4] та циклічним (2-3 роки) підйомом захворюваності на РВІ серед дітей до 5 років ($r=0,68$; $p<0,01$), що пояснюється природним формуванням «сприйнятливо-прошарку» до нового генотипу РВ.

Вперше вивчено молекулярно-генетичні та філогенетичні особливості найбільш поширених у регіоні кишкових вірусів – НВ, ЕВ та АдВ. Найчастіше серед ізолятів НВ (GII) зустрічались раніше виявлені та широко поширені у різних країнах генотипи, в той же час виявлено новий генотип GII.P16/GII.2, з циркуляцією якого пов'язують високу епідемічну активність норовірусної інфекції, збудник якої, за оцінками експертів, володіє високим епідемічним потенціалом і, за прогнозами, у майбутньому замінить інші поширені генотипи. Серед ізолятів ЕВ виявлено 4 різних типи: Коксаки А6, А9, В5

та ЕСНО25, які широко поширені у світі і асоціюються з різними клінічними проявами. Встановлено, що найбільш епідемічно значимими є EB Коксаки А6 і Коксаки В5. Серед АдВ ідентифіковано 3 різних серотипи: HAdV2, HAdV5 і HAdV41 (75,0±15,31) %, ізоляти у межах останнього серотипу характеризувались вираженою генетичною гетерогенністю, що обумовлює високий рівень захворюваності населення на аденовірусну інфекцію. Виявлена генетична гетерогенність НВ (GII), EB, АдВ свідчить про високу інтенсивність ЕП ГКІ вірусної етіології та передвіщає його високу активність у подальшому.

Результати проведеного дослідження наявно доводять необхідність впровадження молекулярно-генетичних досліджень у рутинну практику обстеження хворих на ГКІ, що відкриває більше можливостей для реалізації лікувальних і профілактичних заходів;

Вперше запропоновано удосконалену систему ЕН за ІХ ФОМП, що базується на запровадженні дозорного ЕН, з виділенням індикаторних популяцій (діти, особи похилого віку) та ділянок (територій).

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в тому, що дисертантом розширено уявлення про еволюцію етіології збудників, наявність мікст-інфекцій на сучасному етапі розвитку ЕП ГКІ: відбулось «витіснення» патогенних бактерійних збудників умовно-патогенними та вірусами. Серед циркулюючих на півдні України вірусів-збудників ГКІ виявлено широке генетичне розмаїття як геноваріантів, що у попередні роки та тепер часто зустрічаються у різних країнах, так і нових геноваріантів, що нещодавно вперше виявлені та описані різними авторами. Встановлені особливості, характерні для територій з високою активністю епідемічного процесу ГКІ вірусної етіології (ГКІНЗ) та передвіщають її у подальшому.

У роботі Козишкурт О.В. набуло подальшого розвитку положення про зменшення ролі водного фактору у передачі РВ та ВГА, при зростанні рівня захворюваності, що свідчить про активність інших шляхів передачі збудників та необхідність запровадження вірусологічних досліджень харчових продуктів.

Практичне значення роботи полягає в оптимізації системи ЕН за ГКІ і їх профілактики в Україні за рахунок створення у країні референс-центрів, у обов'язки яких буде входити збір інформації про захворюваність на ІХ ФОМП, проведення оперативного і ретроспективного епідеміологічного аналізу, моніторингових досліджень поширення актуальних вірусних збудників у водних об'єктах та харчових продуктах, з їх ідентифікацією та вивченням молекулярно-генетичних особливостей, що дасть об'єктивну інформацію про поточні зміни ЕС на різних територіях і можливість швидкого реагування. На територіях з високою інтенсивністю ЕП ГКІ доцільно проводити молекулярно-генетичні дослідження вірусних збудників з метою своєчасного

виявлення геноваріантів з високим епідемічним потенціалом, що дозволить прогнозувати загострення ЕС та своєчасно його попередити.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у роботу обласних лабораторних центрів МОЗ України в Одеській, Херсонській областях, на водному транспорті, центру первинної медико-санітарної допомоги та інфекційних лікарень та відділень міст Чорноморська та Одеси, Миколаївської і Херсонської областей, у навчальний процес на кафедрах загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки, дитячих інфекційних хвороб, мікробіології, вірусології та імунології ОНМедУ, інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти, епідеміології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено узагальнення та пояснення отриманих результатів досліджень, написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки. Наукові положення і результати, які представлені у спільних роботах, розроблені здобувачем при особистій участі і відображені в переліку публікацій.

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подана до захисту. Мета, завдання, методи досліджень, основні результати та висновки дисертаційної роботи відповідають спеціальності 14.02.02 – епідеміологія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01.

Повнота представлених результатів в друкованих працях. Слід відзначити достатню широту оприлюднення результатів роботи, як в Україні, так і за її межами. За матеріалами дисертації надруковано 39 наукових праць, зокрема: 1 монографію, 27 статей, з яких 15 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у іншому періодичному фаховому виданні, 10 – у зарубіжних наукових журналах (2 – у виданні бази SCOPUS), 11 – у збірниках тез та матеріалів конференцій, з'їздів, конгресів.

Отже, рівень представлення основного змісту дисертації в опублікованих працях, що надруковані в наукових фахових виданнях, цілком відповідає загальноприйнятим вимогам та об'єктивно віддзеркалює головні наукові результати дисертаційної роботи.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертаційна робота Козишкурт Олени Володимирівни «Епідемічний процес інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі у регіоні Північно-західного Причорномор'я та шляхи оптимізації епідеміологічного нагляду» є завершеною науковою роботою, що побудована за класичною схемою, має стандартну для подібних наукових досліджень структуру, викладена академічним стилем українською мовою.

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, 12 розділів досліджень (з обґрунтуванням актуальності теми, огляду літератури, методів

дослідження), обговорення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію викладено на 488 сторінках, 364 з яких становить основний текст. Робота ілюстрована 90 рисунками, 104 таблицями. Список використаних джерел включає 459 робіт, з них кирилицею - 100, латиницею - 359. Всі розділи власних досліджень викладені відповідно до поставлених мети і завдань роботи.

У *вступі* дисертант розглядає сучасні погляди на заявлену проблему, формулює мету, завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення, наводить новизну, практичне значення та впровадження результатів роботи.

Огляд літератури складається з 4 підрозділів, відображає актуальність обраної теми; висвітлює епідеміологічні особливості ГКІ, викликаних вірусними, бактеріальними збудниками та розкриває сутність систем епідеміологічного нагляду за ГКІ у різних країнах світу. Невідома роль водного наймасовішого шляху передачі збудників на сучасному етапі ЕП ГКІ. У кінці огляду автор приходить до висновків, що епідемічна ситуація з ГКІ в Україні продовжує бути напруженою, більшість випадків залишаються нерозшифрованими, значна кількість – викликана умовно-патогенними тавірусними збудниками, що чинна система епідеміологічного нагляду є недосконалою, оскільки не здатна контролювати епідемічний процес та ефективно на нього впливати. Огляд літератури об'єктивно обґрунтовує доцільність обраного напрямку досліджень.

Другий розділ «*Матеріали та методи дослідження*» розділений на 2 підрозділи – обсяги і методи досліджень. У першому підрозділі дано характеристику матеріалів, які були включені у дослідження: звіти про окремі інфекції та паразитарні захворювання, медичні карти вибувшого стаціонарного хворого, звіти про роботу лабораторних центрів МОЗ України, звіти вірусологічної лабораторії лабораторного центру МОЗ України в Одеській області, журнали бактеріологічних досліджень клінічного матеріалу хворих на ГКІ, акти виконаних робіт – результати вірусологічних досліджень ДУ «РНПЦ ЕМ» РБ, (м. Мінськ), зразки фекалій, які були відібрані від хворих на ГКІ. Дослідження охоплювали період з 2010 по 2018 рр. Автором використано епідеміологічний метод дослідження для аналізу динаміки та тенденцій захворюваності; мікробіологічні методи для виявлення мікроорганізмів, серологічний – для вивчення серопревалентності сироваток крові, для виявлення антигенів вірусів у водних об'єктах, імунохроматографічний – для виявлення антигенів вірусів у клінічному матеріалі хворих на ГКІ, вірусологічний – для виявлення вірусів у водних об'єктах, молекулярно-генетичний для виявлення та вивчення генетичного матеріалу збудників: бактерій та вірусів у клінічних зразках; статистичні –

для аналізу та оцінювання достовірності динаміки змін показників захворюваності населення на ГКІ, методика побудови філогенетичного дерева вірусних збудників.

Третій розділ, присвячений дослідженню сучасної епідемічної ситуації з ГКІ в південних областях України – Миколаївській, Одеській та Херсонській, складається з 8 підрозділів. У даному розділі проведено детальний аналіз епідемічної ситуації щодо кожної нозологічної форми, що входить до ГКІ, на початку періоду – у 2010 р. та у кінці – у 2018 р. Показано, що упродовж вказаного періоду відбулись еволюційні зміни у структурі ГКІ.

За рахунок покращання діагностики РВІ на території Миколаївської області питома вага випадків зростає у 10 разів, що у стільки ж разів зменшило відсоток ГКІНЗ, в той же час збільшилась питома вага ГКІ, що викликані УПЗ (ГКІВЗ) та зменшився відсоток сальмонельозу і шигельозу, проте майже половина випадків ГКІ залишається нерозшифрованими, що вказує на значний внесок інших невідстановлених вірусних збудників у структурі захворюваності.

У Одеській області кількість розшифрованих випадків за допомогою бактеріологічного методу зменшилась у 1,5 рази, відповідно зменшився відсоток ГКІВЗ, дизентерії – більше, ніж у 6 разів, ГКІНЗ – збільшився у 1,31 рази. У Херсонській області питома вага ГКІВЗ збільшилась у 1,24 рази, ГКІНЗ – зменшилась у 1,44 рази, РВІ – у 1,26 рази, майже не реєструється дизентерія і відповідно збільшилась роль УПЗ у якості етіологічного чинника ГКІ. Відсутність широкого застосування методів лабораторної діагностики вірусних збудників приводить до формування високого показника захворюваності на ГКІНЗ.

В *четвертому розділі*, який складається з 8 підрозділів, досліджено еволюційні перетворення епідемічного процесу ГКІ та ГА в Україні та у регіоні ПЗП. Автором встановлено, що за роки спостереження в країні відбулось зростання захворюваності на ГКІ у 1,22 рази, з помірною тенденцією ($t_{пр.сер.} = +3,84\%$), у регіоні – у 1,52 рази – з вираженою ($t_{пр.сер.} = +5,76\%$), що свідчить про вищу інтенсивність ЕП на вказаній території. У структурі ГКІ, зареєстрованих в Україні, відбувся зріст часток ГКІНЗ (на 7,41%) і РВІ (на 4,76%) та зменшення – ГКІВЗ (на 7,70%), шигельозу (на 1,20%), і сальмонельозу (на 2,83%), відсоток ГКІНЗ збільшився (у 1,24 рази), ГКІВЗ і дизентерії – зменшився (у 1,2 та у 2,7 разів відповідно).

На території регіону ПЗП у структурі ГКІ також відбувся значний зріст частки ГКІНЗ (на 8,42%), незначний зріст РВІ (на 0,95%), зменшення часток ГКІВЗ (на 6,38%), шигельозу (на 1,93%), та сальмонельозу (на 1,03%), відсоток ГКІВЗ зменшився (у 1,2 рази), шигельозу (у 5,6 разів), збільшився відсоток ГКІНЗ (у 1,16 разів). У 2010-2015 рр. ЕП ГА, як на території України, так і у регіоні ПЗП мав низьку інтенсивність ($5,90 \pm 1,05$) та $(2,81 \pm 0,49) \text{‰}_{0000}$

відповідно. У 2016-2018 рр. відбувся зріст захворюваності $(7,03 \pm 0,18) \text{‰}_{0000}$, обумовлений активізацією ЕП ГА у регіоні ПЗП $(13,66 \pm 2,91)$, а саме – у Одеській області.

П'ятий розділ присвячений порівняльному вивченню ЕП ГА в Одеській області у роки його високої (2004) та низької (2015) інтенсивності за рівнем захворюваності та поширеності антитіл – анти-НАV IgG. Встановлено вірогідно нижчий рівень поширення анти-НАV IgG серед дитячого населення, дослідженого у 2015 р., а саме у віковій групі до 10 років $(22,26 \pm 1,34) \%$ проти $(68,25 \pm 0,71) \%$ у 2004 р. ($p < 0,001$), у загальній групі до 15 років $(20,31 \pm 1,12) \%$ проти $(71,95 \pm 0,58) \%$ відповідно ($p < 0,05$), а також вірогідне зменшення кількості серопозитивних осіб серед дорослих до 30 років $(33,33 \pm 1,26) \%$ проти $(74,47 \pm 0,43) \%$ ($p < 0,01$). Захворюваність на ГА впродовж 2004-2015 рр. знизилась серед дітей більше ніж у 50 разів, серед загального населення – майже у 30 разів, у той же час частота виявлення анти-НАV IgG у дітей зменшилась лише у 3,5 рази, серед загального населення – у 2,2 рази. Це свідчить про суттєве переважання безсимптомних, незареєстрованих форм ГА.

У шостому розділі, що містить 3 підрозділи, досліджено поширення кишкових вірусів у водних об'єктах м. Одеси і області: питній, річковій, морській, господарсько-побутових та стоках інфекційного стаціонару. Встановлено зменшення ролі водного фактору у передачі збудників ГА та РВІ у роки спостереження, у порівнянні з попередніми періодами, що вказує на покращання якості питної води. В той же час упродовж 2010-2018 рр. кожна 10 проба ГПСВ міста $(11,21 \pm 1,85) \%$ містила генетичний матеріал. Встановлено активну циркуляцію ЕВ серед населення м. Одеси – вакцинні штами поліовірусів (ВПВ) 1 типу у $(0,92 \pm 0,24) \%$, 2 – у $(1,90 \pm 0,35) \%$, 3 – у $(2,16 \pm 0,37) \%$, ЕСНО – у $(2,10 \pm 0,37) \%$, АдВ – у $(1,83 \pm 0,34) \%$ та Коксаки В – у $(1,51 \pm 0,31) \%$ зразків, що вказує на наявність ризику поширення збудників у довкіллі та неефективність застосованих методів знезараження. Частота виявлення Аг-РВ у ГПСВ міста вірогідно корелюють із захворюваністю населення на ГКІНЗ ($r=0,64$; $p < 0,05$). Після проведення знезараження стічних вод інфекційного стаціонару Аг-ВГА у середньому виявляли у $(4,92 \pm 1,14) \%$ зразках, Аг-РВ – у $(5,10 \pm 1,50) \%$; в той же час $(3,74 \pm 0,93) \%$ проб продовжували містити генетичний матеріал патогенних вірусів, АдВ – у $(1,50 \pm 0,31) \%$, Коксаки В – у $(0,65 \pm 0,21) \%$, ЕСНО – у $(0,56 \pm 0,16) \%$, ВПВ 1, 2 та 3 типу – у $(0,75 \pm 0,18) \%$, нетиповані агенти (НА) – у $(0,28 \pm 0,11) \%$.

Сьомий розділ присвячений дослідженню етіологічної структури ГКІ у хворих інфекційного стаціонару. У дітей переважали *St. aureus* (36,71 %), *Rotavirus* (18,78 %), *Kl. pneumoniae* (17,18 %), рідше зустрічались: *Salmonella* (6,89 %), *Ent. cloacae* (4,31 %), *Ps. aeruginosa* (4,00 %); *Ent. aerogenes* (3,72 %), *Pr. vulgaris* (3,56 %), *Shigella* (1,47 %), *Vibrio cholerae* (0,11 %), *Salmonella typhi*

(0,11 %) та інші (3,16 %). У дорослих домінували: *Salmonella* (28,42 %), *Kl pneumoniae* (26,08 %) та *St. aureus* (15,12 %), рідше: *Ent. aerogenes* (7,86 %), *Ent. cloacae* (6,42 %), *Ps. aeruginosa* (4,08 %), *Pr. vulgaris* (3,33 %), *Shigella* (2,65 %), *Rotavirus* (0,53 %), *Vibrio cholerae* (0,15 %), *Salmonella typhi* (0,15 %), та інші (5,21 %). РВІ реєструвалась переважно серед дітей (99,30 %), у зв'язку з тим, що дослідження на РВ не проводяться у дорослих осіб. Найчастіше на ГКІ різної етіології хворіли діти: від 1 до 4 років (52,90 %), 5-10 років (19,20 %) та до 1 року (17,80 %). З віком вірогідно зменшується кількість захворілих на ГКІ дітей, що пов'язано як із ростом рівня санітарної культури, так і з формуванням природної несприйнятливості до збудників вірусної етіології. Серед дорослих частіше хворіли особи 18-29 – 42,31% та 30-39 років – 24,52%, рідше – старших вікових груп.

Восьмий розділ присвячений дослідженню етіологічної структури ГКІ у госпіталізованих у обласні інфекційні стаціонари регіону ПЗП хворих з невстановленим за допомогою бактеріологічного методу збудником. Дослідження проведено у епідемічний сезон 2018 р. у хворих в Миколаївській області. Встановлена етіологічна структура збудників, ПЗ (*Salmonella*, *Shigella*, *V. cholerae*) ізольовані у 11,24 % випадків, УПЗ – у 62,92 % випадків, вірусні – у 13,48 % випадків, збудник не встановлено – у 12,36 випадків. При застосуванні рутинних методів і методу ПЛР частка виявлення склала 87,64 % випадків. В Одеській області ПЗ виявляли у 9,33 % випадків, УПЗ – у 36,44 % випадків, ВЗ – у 43,56 % випадків, збудник не встановлено – у 10,67 % випадків, частка виявлення склала 89,33 % випадків. У хворих, що мешкають на території Херсонської області встановлена така етіологічна структура ГКІ: ПЗ виявлені у 15,24 % випадків, УПЗ – у 51,43 % випадків, ВЗ – у 25,71 % випадків, збудник не встановлено – у 7,62 % випадків, частка виявлення склала 92,38 % випадків.

Загалом у всіх областях у етіологічній структурі ГКІ відмічене домінування УПЗ та вірусів. Виявлено деякі принципові відмінності щодо співвідношення УПЗ та ВЗ. Так, у Одеській області ВЗ виявляють вірогідно частіше, ніж у сусідніх областях ($t=4,21$; $p<0,05$), у Миколаївській – вірогідно частіше ($t=3,16$; $p<0,05$), ніж в Одеській виявляють УПЗ. Етіологічний діагноз ГКІ був встановлений у 87-92 % випадків, але статистично показник по областях не відрізнявся. На території регіону ПЗП більш поширеними є НВ (37,20 %) та РВ (26,83 %), рідше виявляють АдВ (14,02 %), АсВ (12,80 %), ЕВ (7,93 %) та СВ (1,22 %).

Дев'ятий розділ присвячений дослідженню молекулярно-генетичних характеристик ротавірусів, що виявляли у клінічному матеріалі дітей, хворих на ГКІ у Одеській області у період проведення програми дозорного ЕН у 2007-2017 рр. Всього виявлено 15 G[P]-комбінацій РВ, за G-генотипом: 1-4, 6, 9, 12, 13 та за Р-генотипом: 4, 6, 8, чотири основних – G1P[8] – (31,13±1,33)%, G2P[4]

– $(14,20 \pm 1,00)\%$, G3P[8] – $(15,44 \pm 1,04)\%$, та G4P[8] – $(28,98 \pm 1,30)\%$. Впродовж років домінування G1P[8] ЕП РВІ характеризувався стабільним перебігом, рівень захворюваності, як правило, не мав значних підйомів, тоді як збільшення питомої частки генотипу G4P[8] супроводжувалось вагомим підвищенням рівня захворюваності на РВІ. Зміна домінуючого генотипу відбувалась протягом 2-3 років активної циркуляції та корелювала ($r=0,68$; $p<0,01$) зі зростом захворюваності на РВІ дітей перших 5 років життя.

Десятий розділ присвячений дослідженню молекулярно-генетичних властивостей найбільш поширених вірусів (НВ ІІ геногрупи, ЕВ та АдВ), що виявляли у клінічному матеріалі хворих на ГКІ у областях регіону ПЗП. Виявлено чотири різних генотипи НВ (GII): GII.P16/GII.4_Sydney у $(60,0 \pm 15,49)\%$, GII.Pe/GII.4_Sydney у $(20,0 \pm 12,64)\%$, GII.3 та GII.P16/GII.2 по $(10,0 \pm 9,48)\%$ випадків, останній, за оцінками експертів, володіє значним пандемічним потенціалом. Виявлені геногрупи НВ (GII) широко циркулювали упродовж 2016-2019 рр. у країнах світу – РФ, Японії, Китаї, Великобританії та США, що дозволяє встановити їх географічне походження та прогнозувати подальше зростання інтенсивності ЕП норовірусної інфекції на території регіону. При генотипуванні та секвенуванні РНК ЕВ виявлено 4 широко розповсюджених, високопатогенних геноваріанти, що часто асоціюються з тяжкими клінічними проявами: Коксаки А6, А9, В5 та ЕСНО25. Коксаки А9 і В5 зустрічались з однаковою частотою $(33,3 \pm 19,24)\%$, їм належить ведуча роль у ЕП ентеровірусної інфекції (ЕВІ) у регіоні. Коксаки А6 за генетичними особливостями увійшли у загальний кластер зі штамми, що циркулювали у 2016 р. у Польщі, а Коксаки В5 – до субгеногрупи ЕВ, що циркулювали у 2015 р. у Японії та у 2017 р. – у Італії. Наявність циркуляції широкого кола геноваріантів ЕВ є важливим прогностичним показником високої активності ЕП ЕВІ у регіоні. При генотипуванні та секвенуванні ДНК ізолятів АдВ ідентифіковано 3 різних серотипи: НAdV2, НAdV5 і НAdV41, суттєву перевагу мав НAdV41 $(75,0 \pm 15,31)\%$, в той же час у частини хворих на ГКІ у вигляді моноінфекції було виявлено НAdV2 і НAdV5 (геногрупа С), що доводить їх роль у виникненні даної інфекційної патології поряд з НAdV41 (геногрупа F). Виявлені ізоляти виявляли подібність з вірусами, що циркулювали у Швеції в 1978 р., у Японії в 2003 і 2006 рр., у Південній Африці в 2009-2014 рр., в Іраку у 2016 р. Це обумовлює високий рівень захворюваності на АдВІ серед населення регіону ПЗП у сучасний період та прогнозує високу активність перебігу ЕП АдВІ у подальшому.

Одинадцятий розділ присвячений розробці шляхів оптимізації системи ЕН за ГКІ. Автором було запропоновано відновити функціонування системи ЕН за принципом популяційного підходу з введенням на окремих територіях

країни дозорного ЕН з виділенням індикаторних популяцій (діти, особи похилого віку) та ділянок (територій), зі створенням референс-центрів, оснащених лабораторним обладнанням та підготовленим персоналом; розширити форму-2 державного обліку за рахунок реєстрації НВІ, ГЕ, ГКІ з іншими вірусними збудниками, стандартизувати визначення випадку, протоколи діагностичного пошуку при ГКІ; повернути постійний моніторинг санітарно-епідеміологічного режиму на харчових об'єктах держави незалежно від форми власності; покращити міжвідомчу взаємодію, чіткий розподіл функцій при проведенні ЕН між МОЗ та Міністерством розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства для своєчасної ЕД і прогнозування ЕС, проведення необхідних профілактичних та протиепідемічних заходів.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить порівняльний аналіз з раніше опублікованими даними інших авторів та підсумок за власними результатами дослідження, детально і доказово пояснюючи найбільш вагомі факти і положення дисертації. Розділ написано послідовно і грамотно.

На основі ретельного аналізу отриманих результатів дослідження і даних літератури сформульовано 12 висновків та 9 практичних рекомендацій, які мають важливу наукову та практичну цінність. Висновки сформульовані на підставі отриманих результатів, обірунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають завданням дослідження.

Автореферат оформлений згідно з вимогами МОН України, за змістом ідентичний основним частинам дисертації.

Дисертаційна робота відповідає спеціальності 14.02.02 - епідеміологія. Тема докторської дисертації не повторює тему та напрямок дослідження, які проводилися при виконанні кандидатської дисертації.

Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах. Результати дослідження викладено у 39 наукових працях, з них у 1 монографії, 27 статтях, з яких 15 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у іншому періодичному фаховому виданні, 10 – у зарубіжних наукових журналах (2 – у виданні бази SCOPUS), 11 – у збірниках тез та матеріалів конференцій, з'їздів, конгресів. Усі дані, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і формою відповідають дисертаційному рукопису.

Зауваження та питання. Оцінюючи загалом роботу позитивно, слід звернути увагу дисертанта на деякі зауваження та питання, які потребують уточнення.

Зауваження. Принципових зауважень по роботі немає. Водночас, на наш погляд, слід звернути увагу здобувача на певні неточності стилістичного, граматичного та орфографічного змісту, що мають місце. Зазначені зауваження не є принциповими та не зменшують наукову та практичну цінність дисертації.

Також у порядку дискусії виникли питання, які потребують уточнення.

Питання.

1. Які, на Ваш погляд, основні причини встановленого Вами різкого зростання захворюваності на ГКІ з невстановленим збудником? Який Ваш прогноз щодо динаміки захворюваності?

2. У висновку 4 Ви стверджуєте, що роль питної води у передачі збудників ГКІ зменшилась у порівнянні з попередніми періодами, як ви можете довести цей факт? Чим ви поясните найчастіше виявлення Аг-ВГА та Аг-РВ одночасно у всіх водних об'єктах у 2011, 2014 та 2017 рр.?

3. Які причини такого широкого розмаїття виявлених кишкових вірусів та їх генетичних варіантів серед населення південних областей України?

ВИСНОВОК

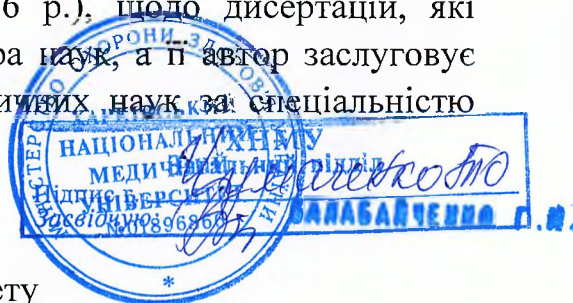
Дисертаційна робота Козишкурт Олени Володимирівни «Епідемічний процес інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі у регіоні Північно-західного Причорномор'я та шляхи оптимізації епідеміологічного нагляду», представлена на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 - «епідеміологія» є завершеним, комплексним виконанням на високому методичному рівні науковим дослідженням, яке містить нове вирішення актуальної науково-медичної проблеми удосконалення системи епідеміологічного нагляду за гострими кишковими інфекціями різної етіології та ентеральними гепатитами. Отримані результати є обґрунтованими, їх наукова новизна розкрита в основних висновках дисертації, дисертаційна робота безперечно має теоретичну та практичну цінність.

Таким чином, представлена дисертаційна робота за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, рівнем висвітлення результатів в наукових публікаціях та їх апробації і впровадження відповідає вимогам пп. 9, 10, 14 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ №656 від 19.08.2015, № 1159 р. від 30.12.2015, №567 від 27.07.2016 р.), щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 – епідеміологія.

Завідувачка кафедри епідеміології

Харківського національного медичного університету

доктор медичних наук, професор



Т.О. Чумаченко