

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача відділом нейроінфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», доктора медичних наук, професора, Заслуженого лікаря України **Руденко Антоніни Олексіївни** на дисертаційну роботу **Коцюбайло Любов Петрівни** «**Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих: клініка, діагностика та лікування**», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Актуальність теми дисертації. Актуальність дисертаційної роботи Л.П. Коцюбайло «Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих: клініка, діагностика та лікування» слід визначити високою. На початку XXI століття були ідентифіковані нові коронавіруси (КВ), що є патогенними для людей та спричиняють тяжкі ураження нижніх дихальних шляхів. Отже, поява в 2002 р. гострого тяжкого респіраторного синдрому (ГТРС – спричиненого SARS-CoV) та спалахи в 2012 р. на Близькому Сході близькосхідного респіраторного синдрому (БСРС – спричиненого MERS-CoV), а також спалах в 2015 р. БСРС – MERS-CoV в Південній Кореї відновили інтерес до вивчення КВ та захворювань, що вони викликають.

Клінічні особливості респіраторної коронавірусної інфекції (КВІ) вивчені недостатньо. Не налагоджені та не застосовуються широко діагностичні підходи до КВІ. Не розроблені сучасні методи лікування КВІ. Слід брати до уваги і зростання ролі мікст-інфекції у розвитку ГРВІ.

Виходячи з вищенаведеного важливою є актуальність і своєчасність дисертаційної роботи Л.П. Коцюбайло, метою якої є: оптимізація

діагностики та лікування хворих на коронавірусні інфекції методом вивчення комплексу клінічних та імунологічних показників.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових робіт Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб на тему «Клініко-патогенетичні особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій, вірусних гепатитів, кишкових інфекцій, лептоспірозу, хвороби Лайма, TORCH-інфекцій та їх ускладнень: оптимізація діагностики та лікування» (№ державної реєстрації 0116U007338) та «Особливості коронавірусної інфекції у дорослих: клініка, діагностика та лікування» (№ державної реєстрації 0113U002231).

Наукова новизна одержаних результатів. В науковій роботі проведено комплексне клініко-імунологічне дослідження у дорослих, хворих на КВІ та виділено особливості клінічної картини захворювання в сучасних умовах у різних вікових групах, зроблено акцент на клінічних особливостях моно- та мікст-КВІ. Вперше для діагностики КВІ у дорослих апробовані мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу з клітин епітелію носової порожнини та харкотиння за період з 2012 по 2015 рр. шляхом ідентифікації 12 видів збудників ГРВІ. Встановлено, що питома вага КВІ в структурі ГРВІ складає 24,0 % випадків у дорослих та залежність тяжкості хвороби від числа виявлених збудників у пацієнта. Доведено, що для КВІ характерне ураження відділів, як верхніх дихальних шляхів (ВДШ), так і нижніх дихальних шляхів (НДШ).

На підставі комплексних клініко-імунологічних досліджень розкрито нові аспекти патогенезу КВІ та імунологічні передумови розвитку тяжких та ускладнених форм. Поглиблено уявлення і отримано нові дані про імунологічні особливості перебігу КВІ у дорослих.

Встановлено, що розроблений лікувальний комплекс хворих на КВІ із використанням препарату з РНК дріжджів дозволяє підвищити темпи регресу симптомів інфекції (лихоманка, кашель, дертя в горлі), та сприяє більш швидкій нормалізації показників загального аналізу крові та імунологічних. Доведено клінічну ефективність цього препарату в лікуванні хворих на ГРВІ коронавірусної етіології.

Практичне значення результатів дослідження. Використання мультиплексної ПЛР в реальному часі суттєво дозволило розширити спектр і підвищити етіологічне розшифрування ГРВІ у дорослих. Уточнена значимість та питома вага КВІ в етіологічній структурі ГРВІ і вивчені особливості її клінічного перебігу. Запропоновано додаткові імунологічні критерії тяжкості перебігу хвороби. Встановлено, що у хворих на КВІ відмічаються ураження як відділів верхніх дихальних шляхів, так і нижніх з розвитком пневмонії.

На підставі вивчення клінічної картини КВІ в сучасних умовах та дослідження імунологічних показників, основних субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів сформовані рекомендації відносно раннього прогнозування розвитку тяжкої та ускладненої форми захворювання, визначені предиктори розвитку тяжкого ступеня хвороби.

Відмічено, що в комплексному лікуванні з рибонуклеїновою кислотою дріжджів суттєво підвищується ефективність лікувальних заходів у хворих на КВІ, пришвидшується регрес клінічних симптомів, сприяє швидкій ліквідації імунологічної недостатності і досягненню елімінації вірусів.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в роботу інфекційного відділення Київської міської клінічної лікарні № 4, терапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні № 11 та Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 3. Матеріали впроваджені в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Фактичний матеріал дисертації є репрезентативний з огляду на чисельність обстежених хворих. Джерела вітчизняної та іноземної науково-медичної літератури, що наведені в дисертації, в достатній мірі висвітлюють проблему, що досліджується. Найвний у автора фактичний матеріал відповідає наведеному в дисертації даним. Всі результати проаналізовані за допомогою сучасних статистичних методів і тому їх інтерпретація не викликає сумніву. Наукові положення і практичні рекомендації отримані шляхом власного комплексного клініко-імунологічного дослідження. Методики, що використані здобувачем, повністю відповідають меті та завданням дослідження, сучасні та методично правильно підібрані. Висновки науково аргументовані і впливають з результатів проведених досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За темою роботи опубліковано 15 наукових праць, зокрема, 10 статей у фахових виданнях, в т.ч. 1 стаття – одноосібно, 1 – в електронному наукометричному виданні, 4 – у виданнях, що включені в міжнародні наукометричні бази; 4 тез у матеріалах науково-практичних конференцій. Видано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота виконана на високому методичному та професійному рівні, побудована за традиційним планом і оформлена згідно державних стандартів. Викладена на 132 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел літератури, який включає 225 джерел, із них кирилицею – 102, латиницею – 123. Дисертація ілюстрована 23 таблицями та 16 рисунками.

Характеристика роботи по розділах: У вступі обґрунтована актуальність обраної теми дослідження, сформульовані мета та основні

завдання. Наукова новизна одержаних результатів достатньо висвітлена, чітко сформульоване практичне значення отриманих результатів.

Розділі 1 присвячений аналітичному огляду літератури, дає повне уявлення про сучасний стан вивчення проблеми коронавірусної інфекції у дорослих, виділяє комплекс невирішених і актуальних питань. Розділ написано дуже цікаво, читається він легко, з інтересом, представлений в історичному плані щодо відкриття та вивчення коронавірусів. Використано літературні джерела переважно останніх 5 років. Здобувач показав глибокі знання сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури з проблеми, що вивчалася, вільно інтерпретує дані інших дослідників, обґрунтовує доцільність обраного напрямку дослідження і продемонстрував глибоке знання нагальних питань обраної проблеми.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» викладений компактно, дає повне уявлення про основні етапи роботи та структуру дослідження, наведено розподіл обстежених хворих на групи. Достатньо уваги приділено статистичним методам обробки даних з поясненням вибору кожного варіанту аналізу. Застосовані дисертанткою методи є адекватними для вирішення поставленої мети і завдань роботи. Обсяг спостережень є достатнім.

В розділі 3 представлена етіологічна структура ГРВІ у обстежених хворих. На показовому рисунку представлено відсоткове співвідношення виділених збудників – в мазках із носа та харкотиння.

При дослідженні харкотиння методом мультиплексної ПЛР у дорослих в 36 зразках виявлені РНК респіраторних коронавірусів, що склало 24 % випадків. Коронавіруси (CoV) не були виявлені в жодного хворого з клітин епітелію порожнини носа. Отримані дані підтверджують тропність КВ до епітелію НДШ та їх роль у розвитку захворювань НДШ. Автором доведено, що моно-КВІ зустрічається 1:3.

Значний інтерес представляє **розділ 4**. Дуже ретельно проаналізовані симптоми та синдроми, виявлені у хворих на КВІ та інші ГРВІ. Вказано на

інформативність показників аналізу крові для діагностики КВІ. Наведений показовий клінічний випадок померлої хворої.

В розділі 5 наведені основні зміни імунологічних показників, як клітинного імунітету, так і неспецифічного захисту у хворих на КВІ. Виявлено залежність рівня Т-хелперів від кількості виділених збудників, тяжкості захворювання. Здобувач виявив предиктори розвитку тяжкого перебігу та ускладнень у хворих на КВІ: зниження рівня фагоцитозу, активності моноцитів та Т-лімфоцитів. В резюме дисертант дає глибокий аналіз імунологічного профілю пацієнтів.

В розділі 6 вивчена ефективність препарату з РНК дріжджів у комплексному лікуванні хворих на КВІ – нуклексу. Містить схему терапії середньотяжкого ступеня та тяжкого з розвитком ускладнень. Обґрунтовано застосування РНК дріжджів у вигляді капсул по 500 мг тричі на добу, коротким курсом впродовж 7 днів. Здобувач показує клініко-імунологічну ефективність запропонованої терапії, яка проявляється в скороченні тривалості основних проявів хвороби – лихоманки, кашлю та нормалізації всіх порушених імунологічних показників, порівняно із хворими, що отримували лише симптоматичну терапію і у яких нормалізація показників імунітету відбувалася пізніше дня виписки із стаціонару.

В розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» автор підводить підсумок представлених в роботі результатів, змістовно і доказово пояснює найбільш вагомі факти і положення, дає аналіз проведених досліджень.

Висновки і практичні рекомендації відповідають меті і завданням дослідження, випливають із суті роботи, мають теоретичне і практичне значення.

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

Відповідність автореферату змісту дисертації. Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, в достатньому обсязі відтворює етапи і результати роботи, відповідає встановленим вимогам.

Дисертаційна робота викладена змістовно, конкретно. Принципових зауважень щодо змісту, правопису і побудови дисертації немає.

В якості наукової дискусії хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

- 1) Чому, на Вашу думку, відбувається зміна клінічного перебігу КВІ з розвитком тяжкого ураження нижніх дихальних шляхів?
- 2) З чим пов'язані нудота та блювання при КВІ та чи включали в терапію відповідні препарати?
- 3) За вашими даними при КВІ відмічалось зниження лімфоцитів у периферичній крові, хоча відомо, що при вірусних інфекціях спостерігається відносний лімфоцитоз. Чим ви пояснюєте це явище?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Коцюбайло Любов Петрівни на тему «Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих: клініка, діагностика та лікування» є завершеною науково-дослідною роботою, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора Дуди Олександра Костянтиновича, в якій вирішено наукову задачу щодо підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на коронавірусні інфекції.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, об'ємом, ступенем обґрунтованості наукових положень та практичним значенням отриманих

результатів й висновків дисертаційна робота Коцюбайло Любов Петрівни «Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих: клініка, діагностика та лікування» повністю відповідає вимогам пп. 9, 11 Постанові Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 "Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів" (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ від 19 серпня 2015 р. № 656 та від 30 грудня 2015 року № 1159) на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор за рівнем клінічних і теоретичних знань заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач відділом нейроінфекцій

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб

імені Л. В. Громашевського НАМН України»,

доктор медичних наук, професор

Заслужений лікар України



А. О. Руденко

