

Відгук

на дисертаційну роботу Козишкурт Олени Володимирівни «Епідемічний процес інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі у регіоні Північно-західного Причорномор'я та шляхи оптимізації епідеміологічного нагляду», представленої на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 - епідеміологія

Актуальність роботи. Інфекційні хвороби з фекально-оральним механізмом передачі. у тому числі гострі кишкові інфекції (ГКІ) є найбільш поширеними інфекційними захворюваннями, які за кількістю зареєстрованих випадків поступаються лише гострим інфекціям респіраторного тракту. Високому рівню захворюваності на ГКІ сприяють зростання міжнародних міграційних процесів, широкий міждержавний обмін продуктами харчування, сировиною тваринного та рослинного походження, широке вживання їжі, яка не проходить термічної обробки, інтенсифікація виробництва продуктів тваринництва і птахівництва, урбанізація, активізація рекреаційних процесів, кліматичні зміни, тощо. Впровадження новітніх методів специфічної діагностики дозволило встановити, що значна кількість ГКІ мають вірусну етіологію. За даними ВООЗ до 20-70% усіх діарей на земній кулі обумовлені ротавірусами. До числа найбільш поширених вірусних збудників відносять: рота-, норо-, адено-, ентеро-, астро-, бока-, коронавіруси.

У країнах світу етіологічна структура ГКІ може істотно відрізнятись. Так, в економічно розвинених країнах вірусна етіологія хвороби складає 75-80% усіх верифікованих випадків, у країнах, що розвиваються домінують ГКІ бактеріальної природи.

Етіологічна структура збудників ГКІ на місцевих рівнях та, відповідно, в Україні в цілому значною часткою залишається нерозпізнаною. На сьогоднішній час у закладах практичної охорони здоров'я України широко не запроваджено специфічну лабораторну діагностику вірусних кишкових інфекцій. Також, внаслідок реорганізації санітарно-епідеміологічної служби

погіршився стан проведення епідеміологічного розслідування спалахів, визначення провідних шляхів передачі збудників ГКІ, зокрема ролі водного фактору у поширенні кишкових інфекцій.

Регіон Північно-західного Причорномор'я (ПЗП) завжди характеризувався більш високим рівнем поширення ГКІ у порівнянні з іншими регіонами України. Тому, вивчення особливостей багаторічної динаміки епідемічного процесу (ЕП) інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі збудників, етіологічної структури ГКІ, встановлення молекулярно-генетичних характеристик найбільш поширених ентеропатогенних вірусів, що покладено в основу оптимізації системи епідеміологічного нагляду за інфекціями з фекально-оральним механізмом передачі збудника, чому присвячена робота Козішкурт О.В., є актуальним як в теоретичному, так і практичному аспектах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідних робіт кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки Одеського національного медичного університету: «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.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що дисертантом надано оцінку сучасного перебігу та проявів ЕП інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі збудника (ІХ з ФОМП), отримані нові наукові дані щодо еволюційних змін, які відбуваються в ЕП як в Україні, так і в регіоні ПЗП. Поглиблений аналіз кількісних і якісних проявів ЕП дозволив охарактеризувати основні епідеміологічні закономірності ГКІ на сучасному етапі. Встановлено

зміни в етіологічній структурі ГКІ – заміну патогенних бактерійних збудників на умовно-патогенні та віруси. Автором доведено, що у структурі ГКІ, зареєстрованих на всій території України та ПЗП зменшилась питома вага ГКІ зі встановленим збудником (ГКІВЗ) та збільшилась частка ГКІ з невстановленим збудником (ГКІНЗ), що є свідченням значної долі ГКІ вірусної етіології, які не виявляються методами, вживаними у повсякденній практиці.

Дисертантом вивчена динаміка змін ЕП гепатиту А (ГА) на території України та ПЗП протягом 2010-2015 рр. Проведена порівняльна характеристика імуноструктури різних вікових груп населення Одеської області (2004 та 2015 роки) дозволила встановити динамічні зміни ЕП ГА та прогнозувати можливе погіршення епідемічної ситуації з цієї інфекції у найближчий час. Отримані дані актуальні й для України в цілому та можуть бути використані для планування щеплень проти ГА певних верств населення, зокрема дітей.

Вперше за показниками виявлення антитіл до вірусу гепатиту Е вивчена поширеність та значимість GE-інфекції в Одеської області. Встановлено низьку інтенсивність ЕП GE та постійну циркуляцію збудника поряд з вірусом ГА.

Аналіз багаторічної динаміки циркуляції вірусів кишкової групи у водних об'єктах Одеської області дозволив прийти до висновку про зниження значимості водного фактору в поширенні вірусу ГА та вірусів збудників ГКІ на сучасному етапі.

На підставі вивчення генетичного спектру циркулюючих на території Одеської області ротавірусів, було виявлено нові геноваріанти, які мають високий епідемічний потенціал, що дозволило спрогнозувати загострення епідемічної ситуації та надати рекомендації щодо її попередження.

Вперше вивчені молекулярно-генетичні та філогенетичні особливості кишкових вірусів (норовірусів, ентеровірусів, аденовірусів), що циркулюють на території Миколаївської, Одеської та Херсонської областей, що дозволяє встановити географічне походження збудників, ідентифікувати та визначити епідемічні зв'язки між окремими спалахами, встановити зміну генетичних особливостей збудників та удосконалювати лікувальні і профілактичні заходи.

Практичне значення одержаних результатів: завдяки проведеним дослідженням запропоновано шляхи оптимізації системи епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами з фекально-оральним механізмом передачі в Україні, які полягають у введенні дозорного епідеміологічного нагляду, розширенні існуючого алгоритму діагностичного пошуку при проведенні етіологічної розшифровки ГКІ, вивченні їх генетичних характеристик, проведенні постійного моніторингу циркуляції ентеропатогенних вірусів у водних об'єктах, харчових продуктах, стандартизації випадку та розширенні форм статистичного обліку за рахунок внесення нових нозологічних одиниць, що підвищить якість епідеміологічної діагностики, буде сприяти своєчасності прогнозування та попередженню загострення епідемічної ситуації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації, їх достовірність та новизна. Розглянута автором проблема досить широко висвітлена, проаналізовано значну кількість джерел, у тому числі, іноземних. Результати дисертаційного дослідження О.В. Козішкурт отримано завдяки аналізу 524 звітів про інфекційні та паразитарні захворювання (ф. №1, 2), що зареєстровані в Україні, Миколаївській, Одеській та Херсонській областях за період 2010-2018 рр.; 14368 медичних карт пацієнтів (ф. 066/о) за період 2015-2018 рр.; 300 «Карт епідеміологічного розслідування» (ф. 357/о) хворих на ГКІ; 10 «Звітів про результати вірусологічних досліджень клінічного матеріалу від хворих» (ф. №40) вірусологічної лабораторії ДУ «Одеський обласний лабораторний центр (ООЛЦ) МОЗ України» за 2004 та 2010-2018 рр.; 9 «Звітів про розшифровану етіологічну структуру хворих на ГКІ» (ф. №40) за період 2010-2018 рр.; 10 «Журналів реєстрації результатів бактеріологічних досліджень» бактеріологічних лабораторій: комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна інфекційна лікарня (МКІЛ)» Одеської міської ради за період 2015-2018 рр.; КНП «Миколаївський обласний центр лікування інфекційних хвороб (МОЦЛІХ)» та КНП «Херсонська обласна інфекційна лікарня (ХОІЛ) ім. Г.І. Горбачевського» за 2018 р.; 11 «Журналів реєстрації

результатів серологічних досліджень інфекційного стаціонару» КНП «МКІЛ» ОМР за 2004-2005 та 2010-2018 рр.; 9 звітів (ф. №40) «Результати вірусологічних лабораторних досліджень» ДУ «ООЛЦ МОЗУ» за 2010-2018 рр.; акту виконаних робіт від ДУ «Республіканський науково-практичний центр епідеміології та мікробіології (РНПЦ ЕМ)» (м. Мінськ, Республіка Білорусь) у 2018 р.; «Журналу реєстрації результатів імунохроматографічних досліджень на виявлення антигенів кишкових вірусів» за 2016 р., 11 звітів «Результати вірусологічних досліджень. Генотипування ротавірусів» вірусологічної лабораторії ДУ «ООЛЦ МОЗУ» за 2007-2017 рр.

Обсяг дослідження достатній для отримання обґрунтованих і достовірних даних. Робота виконана з використанням комплексу епідеміологічних, бактеріологічних, вірусологічних, санітарно-вірусологічних, молекулярно-генетичного методів дослідження. Всі результати проаналізовано за допомогою сучасних адекватних статистичних методів, їх достовірність не викликає сумнівів.

Аналіз структури та змісту дисертації. Дисертацію викладено на 488 сторінках тексту, з них основного – 364. Робота складається зі вступу з обґрунтуванням теми, огляду літератури, методів дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел (459 джерел, у тому числі 100 - кирилицею, 359 - латиницею), додатків. Робота ілюстрована 90 рисунками, 104 таблицями.

Перший розділ відображає основні сучасні досягнення та напрямки досліджень, присвячених вивченню ІХ з ФОМП, особливостей перебігу ЕП ГКІ у різних країнах. Автором проаналізовано існуючі підходи до проведення епідеміологічного нагляду за ГКІ у різних країнах світу. Показано, що епідемічна ситуація з ГКІ в Україні продовжує бути напруженою, що потребує детального вивчення сучасних особливостей ЕП ІХ з ФОМП та, за необхідності, внесення змін до підходів у проведенні профілактичних та протиепідемічних заходів.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» викладено напрямки, обсяги та методи досліджень, що були використані для виконання поставлених завдань. У роботі представлено результати лабораторних досліджень та статистичних звітів лікувально-профілактичних закладів та лабораторних центрів МОЗ України. Дослідження проведено на високому науково-методичному рівні з використанням епідеміологічних, бактеріологічних, вірусологічних, санітарно-вірусологічних, молекулярно-генетичного та статистичних методів дослідження. Використано комп'ютерні програми «Microsoft Office Excel 2010» та «STATISTICA 5».

Третій розділ присвячений вивченню динаміки інфекційної захворюваності на ГКІ та ГА у трьох південних областях України. Встановлено зростання інтенсивних показників захворюваності серед населення усіх областей, з найвищим рівнем у Одеській області. Більшість випадків ГКІ реєструють серед дітей (71,13%). Підйоми захворюваності зареєстровано серед дитячого населення усіх областей у 2012, 2014 і 2017 роках, що свідчить про 2-3 річний циклічний характер перебігу ЕП ГКІ.

Автором проведено порівняльний аналіз структури ГКІ в областях ПЗП в динаміці (2010 та 2018 рр.), який дозволив встановити зростання питомої ваги кишкових вірусів та умовно-патогенних збудників (УПЗ) у якості етіологічного фактору ГКІ. Встановлені регіональні відмінності етіологічної структури ГКІ.

У четвертому розділі проаналізовано динаміку захворюваності на ГКІ та ГА в Україні та регіоні ПЗП у період 2010-2018 рр. Встановлено, що питома вага зареєстрованих у регіоні випадків ГКІ склала 1/5 частину від зареєстрованої в Україні і була значно вищою, ніж у інших регіонах. На підставі проведеного аналізу встановлені провідні збудники ГКІ в Україні в цілому та регіональні відмінності ПЗП. Так, на території України провідними збудниками ГКІ є встановлені (умовно-патогенні та патогенні) бактерії, у регіоні ПЗП – невстановлені (вірусні).

П'ятий розділ присвячений дослідженню проявів ЕП ГА та гепатиту Е (ГЕ) в Одеській області. Проведено порівняльне вивчення частоти виявлення

антитіл до вірусу ГА (анти-HAV IgG) у населення різних вікових груп у роки високої (2004 р.) та низької (2015 р.) інтенсивності ЕП ГА. Показане достовірне зменшення питомої ваги імунних осіб, як серед дитячого так і серед дорослого населення до 30 років протягом зазначеного періоду. На підставі отриманих даних автор приходить до логічного висновку про існування реальних умов погіршення епідемічної ситуації щодо ГА не тільки серед дитячого, але і серед дорослого населення.

На підставі сероепідеміологічних досліджень з виявлення антитіл до вірусу GE (ВGE) – анти-HEV IgM та анти-HEV IgG, дисертант вивчає питому вагу гострого GE в структурі гострих вірусних гепатитів в Одеській області та поширеність антитіл до ВGE, що вказує на інтенсивність ЕП GE на прикладі Одеської області. Аналіз отриманих даних дозволив дисертанту зробити висновок про меншу актуальність GE у порівнянні з ГА – теж вірусним гепатитом з ФОМП. Групами ризику щодо інфікування збудником є чоловіки, які зайняті у сільському господарстві.

У шостому розділі представлено результати порівняльного аналізу якості питної води за вірусологічними показниками за 28-річний період. Встановлено обмежену роль водного шляху у передачі ВГА у сучасний період. На підставі проведеного кореляційного аналізу не встановлено зв'язків між виявленням антигену ротавірусу (Аг-РВ) у питній воді та захворюваністю на ротавірусну інфекцію (РВІ), що свідчить про активність інших шляхів передачі збудника у сучасний період.

На підставі аналізу результатів досліджень стічних вод та питної води упродовж 2010-2018 рр. встановлено активну циркуляцію не поліомієлітних вірусів. Для підвищення епідемічної безпеки рекомендовано проводити контроль якості води перед скидом у водоймища.

У сьомому розділі розглянуто етіологічну структуру збудників ГКІ, за результатами досліджень, які використовують у рутинній практиці (бактеріологічний та імунохроматографічний методи). Встановлені домінуючі збудники ГКІ у дітей, якими виявилися УПЗ (72,64%) та РВ (18,78%), патогенні

збудники складають лише 8,58%. Інша етіологічна структура ГКІ встановлена у дорослих: УПЗ – 68,10%, патогенні збудники – 31,37%. РВ – 0,53%.

У восьмому розділі представлено результати вивчення етіологічної структури ГКІ, проведених з використанням мультиплексної ПЛР тест-системи, в областях ПЗП в епідемічний сезон 2018 р. Встановлені регіональні відмінності у структурі ГКІ. Так, у Миколаївській та Херсонській областях домінуючими виявилися УПЗ (62,92% та 51,43%), в Одеській – віруси (43,56%), Автором показано, що при комплексному підході із застосуванням рутинних методів діагностики та методу ПЛР частка етіологічно розшифрованих випадків ГКІ складала в областях від 87,64% до 92,38 %. Автором встановлена структура виявлених у регіоні вірусних збудників ГКІ: НВ (37,20%), РВ (26,83%), АдВ (14,02%), астровіруси (12,80%), ЕВ (7,93%), саповіруси (1,22%).

У дев'ятому розділі детально проаналізовані генетичні характеристики циркулюючих на території Одеської області РВ та пов'язані з цим особливості перебігу ЕП РВІ. Протягом 2007-2017 рр. було виявлено 15 G[P]-комбінацій РВ. При домінуванні генотипу G1P[8] ЕП РВІ характеризувався стабільним перебігом, збільшення питомої частки генотипу G4P[8] супроводжувалось значним підвищенням активності ЕП РВІ. Зміна домінуючого генотипу відбувалась через 2-3 роки його активної циркуляції та корелювала зі зростанням захворюваності серед дітей до 5 років.

У десятому розділі представлено результати вивчення молекулярно-генетичних і філогенетичних особливостей КВ (НВ II геногрупи, ЕВ та АдВ), що циркулюють на півдні України. Виявлено значну генетичну гетерогенність виявлених генотипів НВ (GII). Найчастіше зустрічався GII.P16/GII.4_Sydney, рідше - GII.Pe/GII.4_Sydney, GII.3 та GII.P16/GII.2. Встановлено їх географічне походження. При генотипуванні та секвенуванні РНК ізолятів ЕВ, виявлено 4 високопатогенних геноваріанти, що часто асоціюються з тяжкими клінічними проявами: Коксаки А6, А9, В5 та ЕСНО25. На підставі проведених молекулярно-генетичних досліджень дисертантом доведено, що провідна роль у ЕП ентеровірусної інфекції у регіоні належить вірусам Коксаки А9 і В5.

Отримані дані дозволили аргументовано стверджувати про активну циркуляцію у регіоні ПЗП норовірусів, ентеровірусів та аденовірусів.

В одинадцятому розділі запропоновано напрямки оптимізації системи епідеміологічного нагляду в Україні шляхом впровадження дозорного ЕН на тих територіях, де поширеність ІХ з ФОМП є високою. Запропоновано створити регіональні референс-центри, у якості лабораторних баз, що підтримують інформаційну підсистему ЕН. Рекомендовано покращити міжвідомчу взаємодію з більш чітким розподілом функцій при проведенні ЕН між залученими міністерствами та відомствами.

У розділі узагальнення результатів досліджень дисертант показала вміння до аналізу великої і різноманітної інформації шляхом співставлення власних отриманих результатів із даними літератури, засвідчуючи вміння послідовно і переконливо аргументувати, оцінюючи наукові здобутки. Висновки обґрунтовані, відповідають поставленим завданням дисертаційної роботи та висвітлюють отримані результати. Список першоджерел відповідає темі дисертації, містить нові сучасні джерела і оформлений відповідно до чинних стандартів із бібліографічної та видавничої діяльності. Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність обласних лабораторних центрів МОЗ України в Одеській, Херсонській областях, на водному транспорті, центру первинної медико-санітарної допомоги та інфекційних відділень та лікарень мм. Одеса, Чорноморськ, інфекційних лікарень у Миколаївській та Херсонській областях, використовуються в навчальному процесі ОНМедУ, Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харківського національного медичного університету.

Основні матеріали дисертації доповідались і обговорювались на міжнародних, всеукраїнських та регіональних конференціях. Основний зміст роботи повністю висвітлений у 39 наукових працях, зокрема: у 1 монографії, 28 статтях (18 – опубліковані у наукових фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, 2 - у виданнях, індексованих

наукометричною базою «SCOPUS», 8 - у журналах, що входять до інших наукометричних баз); у 10 збірниках матеріалів наукових конференцій.

Дисертація оформлена у відповідності до встановлених вимог. Структура та зміст автореферату ідентичні тим, що наведені в дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.
Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу у цілому, вважаю за необхідне зазначити наступні зауваження:

1. У тексті роботи зустрічаються стилістичні помилки та некоректні формулювання (наприклад «етіологічна структура збудників ГКІ» замість «етіологічна структура ГКІ»), окремі русизми та деякі помилки друку.

2. Деякі практичні рекомендації мають суто науковий або декларативний характер.

При рецензуванні дисертаційного дослідження О.В. Козішкурт виникли певні запитання, що не стосуються основної суті дисертації, відповідь на які хотілося отримати у порядку дискусії:

1. Чи є економічно обґрунтованим широке впровадження мультиплексного ПЛР-дослідження для етіологічної розшифровки окремих випадків ГКІ, враховуючи відсутність специфічних методів лікування ГКІ вірусної етіології? Чи цей метод доцільно використовувати лише при проведенні епідеміологічного розслідування спалахів та проведенні дозорного епіднагляду?

2. З чим може бути пов'язаний низький рівень захворюваності на ієрсиніоз та кампілобактеріоз в Україні та у регіоні дослідження?

3. Поясніть, будь ласка, що означає векторна спрямованість епідемічного процесу ГКІ та залежність його активності від щільності (чого?), що викладено у практичній рекомендації 2.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Козішкурт Олени Володимирівни «Епідемічний процес інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі у регіоні Північно-західного Причорномор'я та шляхи оптимізації епідеміологічного

нагляду», є завершеним науковим дослідженням. Автор аргументовано довела актуальність даної групи інфекційних хвороб, зокрема, на досліджуваних територіях. На підставі проведених досліджень встановлені еволюційні зміни етіологічної структури ГКІ, визначені найбільш значущі в сучасних умовах збудники ГКІ, виявлені молекулярно-генетичні характеристики актуальних для регіону ентеропатогенних вірусів. На основі отриманих даних запропоновано шляхи удосконалення епідеміологічного нагляду за зазначеною групою інфекційних хвороб зі спільним механізмом передачі збудника. За актуальністю, методичним рівнем, практичною значущістю, ступенем обґрунтованості наукових положень і висновків дисертація Козишкурт О.В. відповідає вимогам пп. 9, 10, 14 Постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.15 р., № 567 від 27.07.2016 р.) «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів» щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 - епідеміологія.

Завідувач відділом діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», доктор медичних наук


В.Р. Шагінян

Підпис д. мед. н., с. н. с. В.Р. Шагінян засвідчую.
Вчений секретар

