

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Чернуського В.Г. на дисертаційну роботу Шейха Саджаде Мохаммадреза «Стан імунітету у дітей і підлітків із синдромом подразненого кишківника, які мешкають в зонах радіологічного контролю», поданої до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.618.01 при ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія

Актуальність обраної теми. Синдром подразненого кишківника є найбільш поширеним серед гастроентерологічних захворювань і спостерігається у 40 – 70 % хворих із захворюваннями органів травлення.

У зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС у дітей та підлітків, які мешкають в зонах радіологічного контролю під впливом тривалої дії малих доз радіації синдром подразненого кишківника (СПК) зустрічається на 40 % частіше, ніж у дітей та підлітків, які мешкають на незабруднених територіях та перебігає на фоні дисбіозу. Це пов'язано з дією радіонуклідів на різні ланки нейрогормональної та імунної регуляції роботи шлунково-кишкового тракту.

Незважаючи на те, що вперше синдром подразненого кишківника був описаний більш ніж 100 років тому, до наступного часу багато питань по відношенню до етіології, патогенезу, клінічних симптомів, а також лікування не мають однозначної відповіді. Спроби розробити ефективну схему лікування синдрому подразненого кишківника з пролонговою дією поки не дали суттєвих результатів ні для жодного варіанту перебігу захворювання.

Запропоноване автором нове вирішення поставленої проблеми шляхом розробки методів корекції імунних розладів та відновлення мікробіоценозу кишківника є актуальним та затребуваним для науки та практичної охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика "Вивчення порушень імунного статусу з урахуванням факторів кооперації у алергологічних хворих та розробка специфічної і неспецифічної імуномодуляції в комплексній терапії" (держреєстраційний номер 0105U003862).

Ступінь достовірності та обґрунтованості положень, наукових висновків та рекомендацій. Високий ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій обумовлено достатньою кількістю обстежених хворих. Робота відрізняється різноманітністю використання методів і прийомів дослідження, так як в цілому є прикладом системного підходу до вирішення поставлених завдань. Поряд з традиційними клініко-лабораторними методами досліджень проводили визначення активності цезію-137 методом спектродозиметрії для отримання кількісного просторового та часового розподілу поглиненої енергії випромінювання у тілі опроміненого хворого. Імунологічне обстеження включало дослідження показників імунітету – кількість, субпопуляційний склад і функціональний стан лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD4+ / CD8+, CD22+, кількість імуноглобулінів А, М, G, E, ЦІК та цитокінів: ІЛ-12, ІЛ-4, ФНП- α , ІФН- γ у периферичній крові, фагоцитарну здатність ФЧ, ФІ, лейкоцитів крові. Для оцінки дисбіозу кишківника досліджених дітей у роботі використовували бактеріологічний метод (Барсук А.Л., 2009) для встановлення ступеню дисбіозу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше показана значимість проблеми синдрому подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом у дітей та підлітків України, які мешкають на радіоактивно-забрудненій території внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Вперше показано, що СПК з діареєю (СПК-Д) та дисбіозом у дітей та підлітків, що мешкають на забрудненій радіонуклідами території, перебігає на тлі дисфункції імунної системи, зниження у периферичній крові вмісту CD3⁺, CD4⁺-клітин, підвищення кількості CD22⁺-клітин, дисбалансу Т- і В-лімфоцитів, CD4⁺/CD8⁺-клітин, зниження фагоцитарної здатності лейкоцитів, розладів у цитокіновій мережі, підвищення концентрації у сироватці крові ІЛ-1 α , ІЛ-4, ФНП- α , дисбалансу ІЛ-4/ІФН- γ , підвищення рівня ІgЕ, ЦІК. У дітей із СПК-Д та ДБ, які мешкають на незабрудненій території, імунні розлади торкаються тільки підвищення рівня у периферичній крові ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α , дисбалансу ІЛ-4/ІФН- γ , підвищення вмісту ІgЕ.

Показано, що порушення в імунному статусі дітей посилює перебіг СПК-Д та сприяє розвитку дисбіозу кишківника.

Вперше науково-обґрунтовано застосування Поліоксидонія у складі традиційної терапії для лікування дітей та підлітків з СПК-Д та дисбіозом.

Доведено, що застосування імуномодулятора Поліоксидонія у комплексній терапії дітей із СПК-Д та дисбіозом, що зазнали радіаційного впливу, сприяє підвищенню її ефективності, відновлює імунореактивність організму.

По закінченню курсу лікування у дітей спостерігається відновлення балансу Т/В-лімфоцитів, CD4⁺/CD8⁺-клітин, ІЛ-4/ІНФ-γ, нормалізується рівень у периферичній крові CD3⁺, CD4⁺-клітин, знижується концентрація ЦК та ІgЕ, підвищується рівень ІgА, нормалізується вміст ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α, підвищується фагоцитарна здатність (ФЧ, ФІ, БЦ) лейкоцитів крові.

За клінічними проявами хвороби у 40,9 % дітей, що приймали Поліоксидоній, Лациум та Біфіформ-комплекс, спостерігався відмінний результат (ефективність лікування 5 балів), що показує - больові симптоми і діарея не спостерігалися, працездатність не порушувалася. У 45,5 % пацієнтів отримано добрий ефект (4 бали) - больовий симптом зник в процесі лікування, але періодично турбувала діарея. Працездатність хворих повністю зберігалася. Задовільний ефект (3 бали) відзначений у 13,6 % хворих.

Доведена ефективність відновлення мікробіоценозу кишківника у дітей з СПК-Д, що зазнали радіаційного впливу, при застосовуванні поряд з Поліоксидонієм пробіотиків Лациум та Біфіформ-комплексу.

Встановлено, що тільки у комплексі з імуномодулятором Поліоксидонієм пробіотики Лациум та Біфіформ-комплекс спроможні відновлювати мікробіоценоз кишківника дітей із СПК-Д та дисбіозом.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць (1 – одноосібно), з них 11 статей (4 - у наукових фахових виданнях України, 7 - у міжнародних виданнях), 4 тез доповідей на науковий міжнародних конгресах та конференціях.

Практичне значення роботи. Проведені дослідження зазначили, що у дітей та підлітків, які мешкають на РЗТ, синдром подразненого кишківнику з діареєю та дисбіозом перебігає на тлі розладів в системі імунітету.

Отримані данні дозволили запропонувати включати в комплексне лікування дітей та підлітків з СПК-Д на фоні дисбіозу імуномодулятор Поліоксидоній, пробіотик Лациум і Біфіформ – комплекс.

Розроблений підхід дозволяє підвищити ефективність лікування, швидке відновлення імунореактивності організму та мікробіоценозу кишківника.

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес на кафедрі клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 20.01.2014 р.), в практику роботи Українського спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України (акт впровадження від 21.01.2014 р.).

Мета і завдання дослідження. *Мета* – підвищення ефективності лікування дітей та підлітків із СПК і діареєю (СПК-Д) та дисбіозом, що зазнали впливу малих доз радіації на підставі вивчення стану імунітету за допомогою включення до комплексної терапії імунокорегуючих засобів.

Характеристика роботи та її розділів. Назва дисертації відповідає суті змісту; дисертація побудована та викладена традиційно, згідно вимогам ДАК України.

Дисертація викладена на 133 сторінках машинописного тексту; включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел літератури складають 194 роботи, з них 89 кирилицею і 105 - латиницею. Матеріал дисертації ілюстрований 23 таблицями та 7 рисунками.

Огляд літератури написаний детально, послідовно, побудований на підставі нових літературних джерел, присвячений сучасним уявленням про етіопатогенез синдрому подразненого кишківника, клініку, діагностику та шляхи медикаментозної корекції. Повно представлений вплив малих доз радіації на організм дітей та підлітків на характер порушень ланок імунної системи у дітей та підлітків з синдромом подразненого кишківника.

Наведена характеристика імунокорегуючих препаратів та їх вплив на різноманітні ланки імунної системи. Використана достатня кількість публікацій.

Матеріали та методи досліджень наведені докладно і дають змогу відтворити хід дослідження. Методи, що використані автором сучасні, високоінформативні й адекватні поставленій меті та задачам дослідження. Отримані результати оброблені за допомогою сучасних методів статистики, які обґрунтовують вірогідність отриманих результатів та висновків.

Результати досліджень висвітлені в п'яти змістовних розділах, що складаються з підрозділів, присвячені власним дослідженням, містять повний та послідовний опис отриманих результатів, ілюстровані таблицями, рисунками, достатньо аргументовані, не викликають сумніву.

У розділі 3 автором встановлено, що дослідження змін активності ^{137}Cs у вікових підгрупах дітей та підлітків з синдромом подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом показали більш високий рівень його у пацієнтів основної групи, які мешкають на забруднених радіаційних територіях, відносно групи порівняння та контрольною групою. Автором проведена оцінка доз випромінювання та встановлено, що діти і підлітки із СПК-Д та дисбіозом, що мешкають на радіаційно-забрудненій території, акумулювали

дозу опромінення ^{137}Cs $48,7 \pm 14,5 - 50,8 \pm 13,5 \mu\text{Ci}$, що в рази перевищує дозу, яку отримували діти, що проживають на незабрудненій території.

Розділ 4 присвячено вивченню стану імунітету у дітей та підлітків із СПК-Д на тлі дисбіозу.

Автором було встановлено, що у дітей та підлітків основної групи (підгрупа 1а та 1б) у периферичній крові спостерігалось достовірне ($P < 0,05$) зниження вмісту CD3^+ та CD4^+ - клітин, підвищення кількості CD22^+ -клітин, порушення балансу між Т- і В-лімфоцитами та $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ - клітинами, зниження фагоцитарної здатності нейтрофілів, підвищення концентрації у сироватці крові IgE та ЦІК.

У цитокиновій мережі відзначалось підвищення рівней ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП- α та порушення балансу ІЛ-4/ІНФ- γ . Встановлено, що глибина зрушень у цитокиновій мережі значно більш у пацієнтів основної групи, ніж у групи порівняння. Достовірні відмінності торкались рівня підвищення усіх вивчених прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП- α), та відношення ІЛ-4/ІНФ- γ .

У дітей та підлітків групи порівняння в підгрупах 2а та 2б імунні порушення спостерігались тільки у мережі цитокінів і торкались підвищення рівня у периферичній крові ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП- α , дисбалансу між ІЛ-4 і ІНФ- γ та підвищення рівня IgE. У цій групі пацієнтів не відмічалось розладів дисбалансу Т-/В-лімфоцитів, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ -клітин та достовірних змін у фагоцитарній активності лейкоцитів крові.

У розділі 5 проведені дослідження мікробіоценозу кишківника у дітей та підлітків з СПК-Д, які мешкають на радіаційно-забруднених територіях.

Критерієм ступеню дисбіозу було зниження кількості біфідо-бактерій менше 10^8 КУО/г фекалій; зниження кількості лактобацил менше 10^6 КУО/г; зниження загальної кількості кишкової палички та кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями менше 10^6 КУО/г; поява кишкової палички із зміненими властивостями (лактозонегативні, із зміненими ферментативними властивостями) в кількості більш 10 % від загального їх числа; вміст ентерококів в кількості більше 10^6 КУО/г; поява гемолітичної мікрофлори (кишкова паличка, стафілокок); наявність умовно-патогенних грам негативних паличок роду *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*; вміст грибів роду *Candida* более 10^2 КУО/г; наявність золотистих стафілококів; вміст епідермальних стафілококів більш 10^5 КУО/г; вміст клостридій більш 10^5 КУО/г.

Вивчення мікробіоценозу кишківника дітей та підлітків, які мешкають на РЗТ, засвідчило, що в основній групі підгрупах 1а і 1б переважали діти з дисбіозом II та III ступенів, їх загальна чисельність складала відповідно

85,2 % та 85,5 %, I ступеня – 11,7% та 12,1%, IV ступеня – 2,9% - 2,4% (рис.1).

У дітей порівняльної групи в підгрупах 2а та 2б розлади в мікробіоценозі кишківника були меншими. Діти цих підгруп мали переважно дисбіоз I та II ступеня (загальна кількість дітей складала відповідно 80,5 % та 79,3 %) (рис.1). Дітей з IV ступенем дисбіозу у цих підгрупах не спостерігалось. При порівнянні дітей основної групи (підгрупи 1а, 1б) з дітьми групи порівняння (підгрупи 2а та 2б) видно, що у основній групі значно менше дітей з дисбіозом I ступеня і значно більше дітей з дисбіозом III ступеня, що свідчить за те, що у дітей, які мешкають на РЗТ СПК-Д перебігає на тлі більш значних порушень у мікробному складі кишківника.

Таким чином автор зробив висновок, що у дітей та підлітків, які мешкають на радіоактивно-забрудненій території із СПК-Д, дисбіоз кишківника відповідно у 85,2 % та 85,5 % випадків має II – III ступінь.

У дітей, які мешкають на незабрудненій території, у 80,5 % та 79,3 % дисбіоз кишківника менш виражений і відповідає I та II ступеням.

Розділ 6 автором проаналізовані особливості клінічного перебігу синдрому подразненого кишківника із діареєю та дисбіозом у дітей та підлітків, які мешкають на радіаційно забруднених територіях. Автором показано, що у дітей та підлітків, які мешкають на радіоактивно-забруднених територіях синдром подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом перебігає більш важко, ніж у їх однолітків, що мешкають на незабруднених територіях. У дітей з РЗТ більш внизу та по всьому животі носить тривалий та інтенсивний характер та спостерігались більш частіші випорожнення на добу.

Розділ 7 присвячено ефективності застосування в комплексній схемі терапії у дітей та підлітків із СПК-Д та дисбіозом, які мешкають на радіаційно-забрудненій території імуномодулятора Поліоксидонія та Лациума з Біфіформ-комплексом ефективність лікування 5 балів відмічається у 40,9 % підлітків (повне зникнення больових симптомів та дискомфорту кишківника, відновлення працездатності); хороший ефект (4 бали) - у 45,5 % пацієнтів (зниження больових симптомів, відновлення працездатності); задовільний ефект (3 бали) – 13,6 % пацієнтів. У дітей порівняльної групи, які не отримують імунокорегуючу терапію, відмінний результат не відмічається у жодного пацієнта, 4 бали – у 15,7 %, 3 бали – 84,3 %, – що свідчить про доцільність включення імуномодуляторів в комплексне лікування хворих.

Запропонована терапія дозволяє у 86,3 % пацієнтів відновити імунний статус, нормалізувати в периферичній крові вміст CD3+, CD4+, індекс Т/В, CD4+/CD8+, підвищити до рівня норми фагоцитарну здатність лейкоцитів,

знизити в крові рівень ЦІК та ІgЕ, нормалізувати цитокіновий баланс, знизити концентрацію у периферичній крові прозапальних цитокінів.

Під впливом імунотерапії (Поліоксидонія, Лациума та Біфіформ-комплексу) у 68,1 % хворих відмічається відновлення мікробіоценозу кишківника. Після лікування III та IV ступінь дисбіозу не виявляється у жодного пацієнта, II ступінь - у 9 %, I ступінь – у 22,7 % пацієнтів.

Обговорення результатів побудовано як наведення власних результатів, попередніми висновками і інтерпретацією на підставі ґрунтовних та нових даних літератури.

Оцінка мови та стилю дисертації. Дисертація та автореферат написані грамотно, стиль викладу матеріалів досліджень, наукових положень, висновків і рекомендацій чіткий, логічний, що забезпечує легкість і доступність їх сприйняття.

Висновки відповідають меті та поставленим у роботі задачам.

Як зауваження до дисертацій слід зазначити:

- Мають місце деякі стилістичні помилки й неточності. Деякі таблиці було б краще надати як діаграми.
- Розділ «Аналіз та обговорення результатів дослідження» може бути розширений за рахунок порівняння з даними літератури.

Але ці зауваження не носять принципового характеру та не впливають на наукову та практичну цінність дисертаційної роботи і на її позитивну оцінку.

При роботі з дисертацією виникли наступні запитання, на які бажано було б отримати відповіді:

1. З'ясуйте Ваш вибір однієї групи СПК з діареєю.
2. Стосовно яких критеріїв Вами обраний імуномодулятор «Поліоксидоній» для лікування дітей із СПК з діареєю та дисбіозом?
3. Чим Ви поясните розлад мікробіоценозу більш важкого ступеня у дітей та підлітків, які мешкали на радіаційно-забрудненій території у порівнянні з дітьми та підлітками із СПК з діареєю, які мешкали на незабрудненій території?
4. Пояснити механізм дії пробіотиків, які використовували для лікування дисбіозу у дітей.

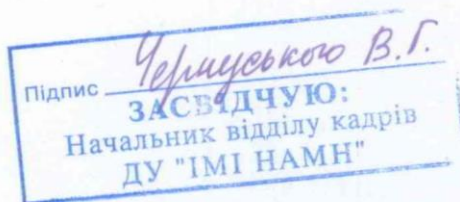
Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам:

Дисертаційна робота Шейха Саджаде Мохаммадреза «Стан імунітету у дітей і підлітків із синдромом подразненого кишківника, які мешкають в зонах радіологічного контролю» є самостійною завершеною науково-

дослідницькою працею та містить наукові положення та науково обґрунтовані результати. За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Шейха Саджаде Мохаммадреза відповідає вимогам п. 11-13 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Доктор медичних наук, професор,
провідний науковий співробітник
лабораторії протимікробних засобів
ДУ «Інститут мікробіології та імунології
ім. І. І. Мечникова Національної академії
медичних наук України»

В. Г. Чернуський



Н.А.Белякова