

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Панасюк Олени Леонідівни «Мікст-інфекції при запальних захворюваннях нервової системи: клініка, діагностика, лікування», поданої до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю: 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Актуальність теми. Запальні захворювання нервової системи (ЗЗНС) - це досить поширена група хвороб, патогенез яких на різних етапах може бути пов'язаний з інфекційними чинниками. При проникненні до ЦНС інфекційні агенти викликають низку патологічних змін, характер яких залежить від виду патогена. У зв'язку з однотипністю і подібністю реакцій ЦНС на інфекційне, механічне, токсичне пошкодження або судинну патологію, клінічна диференціальна діагностика запального і неzapального уражень нервової системи складна, особливо у випадках, коли діє декілька етіопатогенетичних чинників. Тому питання удосконалення клінічної діагностики, лікування та диспансерного спостереження хворих з ЗЗНС мікст-етіології потребують подальшого вивчення і дозволять прогнозувати перебіг хвороби та індивідуалізувати лікувально-діагностичну тактику. Актуальність обраного дисертантом напрямку наукового дослідження не викликає сумніву.

Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації, їх достовірність та новизна. Дослідження проведені на високому науково-методичному рівні з використанням загальноновизнаних клінічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-генетичних, серологічних, інструментальних і статистичних методів дослідження. Результати дослідження базуються на даних обстеження 1200 хворих із ЗЗНС віком від 18 до 70 років. Всі лікувально-діагностичні процедури здійснювалися за інформованою згодою пацієнтів. Діагнози встановлювали згідно з прийнятими в Україні нормативними документами відповідно до міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10). У своїй роботі О. Л. Панасюк використала комплекс сучасних, адекватних для досягнення поставленої мети методів дослідження: клінічний, катамнестичний, лабораторні, дослідження систему імунітету (кількісні та функціональні показники клітинного, гуморального імунітету), рівнів антитіл до нейроспецифічних білків (ОсБМ, S-100, NSE) і рівнів

цитокінів в крові та СМР, інструментальні (магнітно-резонансна томографія МРТ) головного мозку, хребта, статистичні.

Дисертантом вперше в Україні досліджена етіологічна структура мікст-інфекцій ЗЗНС, частота реєстрації окремих нозологічних форм і описана клінічна картина сучасного перебігу різних нозологічних форм з урахуванням етіологічного чинника, з'ясовані фактори ризику розвитку ЗЗНС, запропоновані нові підходи до діагностики стертих та хронічних форм з урахуванням цитокінового профілю ліквора та динаміки імунологічних показників, розроблені диференційовані схеми лікування та удосконалено систему диспансерного спостереження хворих.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України» «Вивчення патогенетичних механізмів і шляхів фармакологічної корекції уражень центральної та периферичної нервової системи герпесвірусної етіології» (№ держреєстрації 015U000016, 2005–2007 рр.), «Оптимізація інтенсивної терапії хворих з вогнищевими ураженнями центральної нервової системи інфекційного генезису» (№ держреєстрації 0107V011484, 2008–2010 рр.), «Застосування лазерних технологій у лікуванні вірусних і аутоімунних захворювань» (№ держреєстрації 0111U002007, 2011–2013 рр.), «Удосконалення інтенсивної терапії хворих з бактеріальними та вірусними мікст-нейроінфекціями» (№ держреєстрації 0114U000385, 2014–2016 рр.), «Розробка сучасної технології діагностики та інтенсивної терапії».

Наукова новизна положень, висновків, сформульованих в дисертації. Дисертантом вперше в Україні досліджена етіологічна структура мікст-інфекцій ЗЗНС, частота реєстрації окремих нозологічних форм і показано, що у 24,50% пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи виявляються маркери мікст-інфекції, серед яких значно домінують вірусно-вірусні – 76,53%, рідше вірусно-

бактеріальні – 12,59%, та інші. Представлена структура цих інфекцій. Детально представлено опис нозологічних форм, перебігу, загальних клінічних проявів вірусно-вірусних, вірусно-бактеріальних МІ порівняно з моно-інфекцією.

Досліджено фактори, які сприяли розвитку мікст-інфекції та патогени, які найбільш часто визначають при повторних дослідження у хворих з ЗЗНС. Визначено 15 клініко-інструментальних ознак, які характерні для даної групи пацієнтів.

Детально описані зміни імунного статусу пацієнтів з різним етіологічним типом інфекції. Доведено, що найбільш значні порушення в кількісних і функціональних показниках клітинної та гуморальної ланок імунітету спостерігаються у пацієнтів з герпесвірусно-бактеріальними, герпесвірусно-туберкульозною, герпесвірусно-коровою, герпесвірусно-краснушною інфекцією, а максимально виражені нейроаутоімунні процеси мають місце при герпесвірусно-коровій, герпесвірусно-краснушній і герпесвірусно-бореліозній інфекціях.

Вперше в Україні проведено порівняльний аналіз спектру та рівнів цитокінів сироватці крові та СМР при моно- і мікст-інфекціях при двох нозологічних формах арахноенцефаліти і розсіяному енцефаліти. Доведено, що у цих пацієнтів реєструються локальні запальні реакції за рахунок синтезу прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-2), особливо у хворих з мікст-інфекцією і розсіяним енцефалітом.

Вперше проведено детальний аналіз ефективності чотирьох схем терапії пацієнтів з вірусно-вірусними вірусно-бактеріальними інфекціями. Доведено, що найефективнішою для МІ є терапія, заснована на застосуванні противірусних або антибактерійних препаратів залежно від етіології процесу, дискретного плазмаферезу та інтратекальної терапії дексаметазоном. На тлі даної терапії стійка позитивна динаміка розвивається достовірно швидше, а належна терапевтична відповідь відзначена у 65,99% хворих з вірусно-вірусним та у 89,69% з вірусно-бактеріальними інфекціями.

Вперше в Україні представлена динаміка змін рівнів прозапальних цитокінів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6) у СМР після першого інтратекального введення дексаметазону. Доведено, що ІТД пригнічує синтез цих сполук.

Вперше в Україні проведено тривале (протягом 3-5 років) диспансерне спостереження за пацієнтам із ЗЗНС після основного курсу терапії. Визначено варіанти перебігу періоду реконвалесценції, наслідки хвороби, причини розвитку рецидивів. Обґрунтовані патогенетичні підходи до протирецидивної терапії.

Теоретичне та практичне значення роботи. Представлені дані про частоту, фактори ризику розвитку та нозологічні форми МІ у хворих із ЗЗНС. Надані рекомендації щодо обсягу та методів обстеження цієї категорії хворих. Описано 15 клініко-інструментальних ознак, наявність або поєднання яких дозволяє запідозрити МІ. Рекомендовано в якості маркерів запалення ЦНС у пацієнтів із ЗЗНС особливо при хронічному прогредиєнтному перебігу з нормальними загальноклінічними показниками СМР досліджувати в лікворі цитокіни (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10

Запропоновано ефективну схему комплексної терапії, на основі етіотропних препаратів з урахуванням етіології процесу, дискретного плазмаферезу та інтратекального введення дексаметазону, яка підходить як хворим з моно- так і з мікст-інфекціями нервової системи. Обґрунтована тривалість застосування даної схеми.

Удосконалена система диспансерного спостереження за хворими із ЗЗНС, визначені терміни обстеження, в тому числі інструментального та імунологічного. Впроваджено в практику схему протирецидивного лікування, яка заснована на плановому курсовому проведенні еферентної терапії – дискретного плазмаферезу.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в наукову та практичну діяльність ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. академіка А. П. Ромоданова НАМН України», ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», Української військово-медичної академії МО України, ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, КЗ КОР «Київський обласний протитуберкульозний диспансер».

Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах. Результати досліджень викладено в 49 наукових працях, з них 29 статті (6 – у жур-

налах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 27 – у наукових фахових виданнях, які входять до переліку, затвердженого МОН України, 3 без співавторів), 18 тез доповідей матеріалів конференцій і з’їздів, 2 патенти України на корисну модель. Отримано сім посвідчень на раціоналізаторські пропозиції. Всі данні, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і за формою відповідають дисертаційному рукопису.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота побудована за традиційним принципом і складається із анотації, вступу, 9 розділів досліджень (з обґрунтуванням актуальності теми, огляду літератури, методів дослідження), обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертація добре ілюстрована таблицями, рисунками і клінічними прикладами.

У вступі автор висвітлює стан проблеми, формулює мету, завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення, наводить новизну, практичну значимість, впровадження роботи в практику.

Огляд літератури складається з 3 підрозділів, відображає актуальність обраної теми, особливості поєднань деяких збудників, які викликані персистуючими вірусами та бактеріями, описані методи, які використовують в діагностиці даної патології. Автор в огляді розкриває складність та необхідність своєчасної діагностики мікст-інфекцій, представляє сучасні підходи в лікуванні, необхідність удосконалення схем патогенетичної терапії за рахунок інтратекального введення препаратів та еферентної терапії. В кінці огляду автор приходить до висновків, що існуючі алгоритми діагностики та лікування хворих недосконалі та потребують більш детального вивчення. Огляд літератури чітко обґрунтовує доцільність обраного напрямку досліджень.

Другий розділ “*Матеріали і методи*” поділений на 9 підрозділів і характеризує групи пацієнтів, які були включені в дослідження, методи діагностики, які були використані в дисертації (загальноклінічні, імунологічні, мікологічні, бактеріологічні). Дослідження проводилося з 2002 до 2017 рр. За цей період згідно з розробленими критеріями було обстежено та проліковано 1200 пацієнтів (840 жінок,

360 чоловіків), у віці від 18 до 70 років. За результатами комплексного обстеження цих хворих с ЗЗНС у 598 (49,83%) були виявлені маркери реплікативної активності одного патогена (моноінфекція), у 294 (24,50%) – декількох (мікст-інфекція), у 308 (25,67%) – активного інфекційного процесу виявлено не було. В етіологічній структурі моноінфекції виявлено значне превалювання герпесвірусної (до 86,29%). У цьому розділі детально описаний інтратекальний метод введення дексаметазону, та дискретний плазмаферез.

Третій розділ присвячений аналізу частоти і етіології мікст-інфекції у хворих з запальними захворюваннями нервової системи. В даному розділі указана частота (до 24,50%) пацієнтів з маркерів мікст-інфекцією, детально проаналізовані структура, нозологічні форми, фактори і групи ризику мікст-інфекцій. Детально представлені варіанти і тривалість попередньої терапії, вади діагностики як фактори, які сприяють розвитку мікст-інфекцій. Доведено, що основними сприятливими факторами в розвитку мікст-інфекції є: труднощі в первинній діагностиці етіології, неадекватно проведене первинне обстеження, призначення протівірусної і антибактеріальної терапії без урахування етіологічного чинника без подальшого контролю її ефективності тощо.

В *четвертому розділі*, який складається з 4 підрозділів, детально представлені частота і порівняльний аналіз клінічних проявів моно- і мікст-інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи, описані клінічні симптоми і синдроми, які реєструвалися у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи з урахуванням етіології запального процесу при різних нозологічних формах. Визначені особливості клінічних проявів при моно- і мікст-інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. Виділені 15 клініко-інструментальних симптомів, які найчастіше зустрічаються у хворих з МІ.

П'ятий розділ складається з 4 підрозділів і присвячений порівняльному аналізу клінічних і нейровізуалізаційних проявів вірусних та вірусно-вірусних інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. У даному розділі детально представлено особливості моно- і мікст-герпесвірусної інфекції,

герпесвірусно-краснушної та герпесвірусно-корової інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

Шостий розділ складається з 4 підрозділів присвячений порівняльному аналізу клініко-нейровізуалізаційних проявів бактеріальних та вірусно-бактеріальних інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. У даному розділі детально представлено особливості герпесвірусно-туберкульозної, герпесвірусно-бактеріальної, герпесвірусно-борреліозної інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

П'ятий та шостий розділи багато ілюстровані знімками МРТ головного мозку хворих з запальними захворюваннями нервової системи.

Сьомий розділ представлений у 4-х підрозділах і присвячений порівняльному аналізу імунологічних показників при мікст вірусних і бактеріальних інфекціях у пацієнтів з запальними захворюваннями нервової системи. У розділі детально описані зміни імунологічних показників при мікст вірусних та бактерійних інфекціях у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. Представлено результати дослідження цитокінів у хворих на арахноенцефалітом, розсіяним енцефалітом, як маркерів запального процесу у нервовій системі.

Восьмий розділ складається з 4 підрозділів та присвячений порівняльному аналізу ефективності різних схем терапії моно- і мікст-інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. Ефективність різних схем лікування оцінювалася за клініко-лабораторними показниками та динамікою вмісту цитокінів у спинномозковій рідині.

У *дев'ятому розділі* представлено результати диспансерного спостереження за пацієнтами з моно- і мікст-інфекціями запальних захворювань нервової системи. Проаналізовані частота, характер і причини ускладнень в період реконвалесценції даної категорії пацієнтів. Описана динаміка антитіл до нейроспецифічних білків у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи в період диспансерного спостереження та на основі аналізу отриманих даних запропоновані схеми протирецидивного лікування.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, докладно і доказово пояснюючи найбільш вагомі факти і положення дисертації. Цей розділ написано грамотно, логічно. На основі ретельного аналізу результатів проведеного дослідження і даних літератури сформульовані 13 висновків та 9 практичних рекомендацій, які мають безпечну наукову та практичність цінність. Висновки сформульовані на підставі отриманих результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають завданням дослідження

Дисертацію, в цілому, можна оцінити як одну з перших практично орієнтованих робіт по вивченню мікст-інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи, яка зробила свій внесок у покращення надання медичної допомоги, а саме діагностики, лікування та диспансерного нагляду хворих.

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

Поряд з позитивною оцінкою роботи, слід відмітити ряд *зауважень*: у дисертаційній роботі є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, однак вони не мають суттєвого впливу на значущість отриманих результатів.

Зазначені вище зауваження не є принциповими та не зменшують наукову і практичну цінність дисертації.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на питання:

1. Чому саме для інтратекальної терапії Ви застосовували дексаметазон? Чим відрізняються Ваші схеми інтратекальної терапії від інших, вже відомих?
2. Які нозологічні форми у хворих із запальними захворюваннями нервової системи ви вважаєте найбільш прогностично несприятливими?
3. Чи можуть лі інші методи екстракорпоральної терапії замінити дискретний плазмаферез, зокрема гемосорбція або фільтраційний плазмаферез?
4. У якій категорії хворих реєструвалась найбільш висока летальність, її причин.

Висновок: Дисертаційна робота Панасюк Олени Леонідівни «Мікст-інфекції при запальних захворюваннях нервової системи: клініка, діагностика, лікування», подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є закінченим

науковим дослідженням, що вирішує науково-практичну проблему в галузі інфекційних хвороб, яка має важливе значення в практичній медицині.

За актуальністю теми, методичним рівнем, практичною значущістю, ступенем обґрунтованості наукових положень й висновків дисертаційна робота Панасюк О. Л. відповідає вимогам пп. 9, 12 Постанови КМ України № 567 від 24 липня 2013р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.) «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Доктор медичних наук, професор
кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією «Українська
медична стоматологічна академія»

 Дубинська Г. М.

