

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри дитячих інфекційних хвороб Дорошенко Віталія Олександровича на дисертаційну роботу Панасюк Олени Леонідівни на тему «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 роботи. В останні роки завдяки впровадженню молекулярно-біологічних методів діагностики, інструментальної нейровізуалізації, досягнень генетики та імунології відбулось покращення діагностики інфекційної патології нервової системи та збільшилась частота її виявлення. Проте клінічна диференціальна діагностика запального і незапального ураження нервової системи складна. Перш за все, це зумовлено однотипністю і схожістю реакцій ЦНС на пошкодження та низькою частотою виявлення збудника хвороби, особливо при поєднанні декількох збудників. Водночас визначення локалізації (оболонки або речовини головного мозку), характеру ураження ЦНС (запальний або незапальний), визначення етіології процесу є надзвичайно важливим для проведення лікувальних заходів, їх обсягу, інтенсивності лікування та прогнозу захворювання.

Отже, вище зазначене підтверджує актуальність дисертаційної роботи О.Л. Панасюк, метою якої є: обґрунтувати та розробити комплекс ефективних заходів діагностики, лікування та диспансерного нагляду при мікст-інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана в межах планових науково-дослідних тем «Вивчення патогенетичних механізмів і шляхів фармакологічної корекції уражень центральної та периферичної нервової системи герпесвірусної етіології» (№ держреєстрації 015U000016, 2005–2007 рр.), «Оптимізація інтенсивної терапії хворих із 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 із бактеріальними та вірусними мікст-нейроінфекціями» (№ держреєстрації 0114U000385, 2014–2016 рр.), «Розробка сучасної технології діагностики та інтенсивної терапії інфекційних уражень нервової системи» (№ держреєстрації 0117U000419, 2017–2019 рр.).

Наукова новизна роботи полягає у тому, що мікст-інфекції реєструються у 24,5% випадків, серед яких значно домінують вірусно-вірусні – 76,5%, рідше вірусно-бактеріальні – 12,6%. В дисертації зазначені фактори, які сприяють розвитку мікст-інфекції, встановлений зв'язок етіології з нозологічною формою, представлено детальний опис клінічних особливостей вірусно-вірусних, вірусно-бактеріальних мікст-інфекцій порівняно з моноінфекцією. Визначені особливості та найбільш характерні ознаки мікст-інфекції у хворих із запальними захворюваннями нервової системи.

Автор вперше в Україні з метою виявлення запального процесу в нервовій системі у хворих із арахноенцефалітом та розсіяним енцефаломієлітом із моно- та мікст-інфекцією вивчала цитокіновий профіль у СМР та сироватці крові, особливості імунологічних показників у хворих із мікст-інфекцією.

Проведений пошук більш ефективної комплексної терапії мікст-інфекцій, шляхом поєднання етіотропної терапії з інтратекальною терапією дексаметазоном, дискретним плазмаферезом, лікворокорегуючими маніпуляціями у хворих із запальними захворюваннями нервової системи. Такий підхід до лікування дав можливість досить швидко нівелювати прояви інтоксикаційного, загально мозкового, гіпертензійно-гідроцефального синдрому, проводити регулярний моніторинг загальноклінічних, біохімічних показників СМР та контроль наявності мікроорганізмів лабораторно.

На основі аналізу періоду реконвалесценції у хворих із мікст- та моно інфекцією, визначені різні фактори, які впливають на перебіг даного періоду. Встановлено, що ускладнений період реконвалесценції спостерігається у 53,2% пацієнтів і в 9,6% випадків обумовлений активацією інфекції. Серед інфекційних збудників активність, яких визначали в періоді реконвалесценції, значно домінували віруси (97,4%) здатні до персистенції, особливо EBV (51,3%), HSV (24,4%), HHV6 (14,9%). Провідними причинами розвитку рецидивів є психоемоційний стрес і ГРВІ (81,9%), а факторами: тривалість хвороби $Me^{\circ} = 3,16$ року і більше, асоційована інфекція, нозологічна форма та відсутність протирецидивної терапії. У пацієнтів із мікст-інфекцією активність патогенів при повторних тестуваннях виявлена у 25,2% хворих, при цьому у 41,0% випадків визначався один із раніше виявлених агентів, найбільш часто EBV. У пацієнтів із ускладненим перебігом реконвалесценції відзначається стійке ($Me^{\circ} = 3$ роки) підвищення рівня антитіл до нейроспецифічних білків. Курси патогенетичної еферентної терапії зменшують рівень даних показників, що обґрунтовує застосування плазмаферезу з протирецидивною метою у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

Практичне значення одержаних результатів. Дано рекомендації щодо обстеження пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи з метою виявлення мікст-інфекції. Описані 15 клініко-інструментальних ознак, наявність або поєднання яких дозволяє запідозрити мікст-інфекцію. Рекомендовано як маркери запалення ЦНС у пацієнтів із нормальними загальноклінічними показниками СМР досліджувати цитокіни (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10). Розроблені схеми інтратекальної терапії дексаметазоном. Розроблена комплексна схема етіопатогенетичної терапії пацієнтів з вірусно-бактеріальними інфекціями. Удосконалені схеми диспансерного спостереження, визначені терміни обстеження зокрема

інструментального та імунологічного. Впроваджена в практику схема протирецидивного лікування, яка заснована на плановому курсовому проведенні дискретного плазмаферезу.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Автором проаналізована достатня кількість джерел вітчизняної та іноземної літератури, які достатньою мірою висвітлюють проблему, що вивчається. Результати дисертаційного дослідження О.Л. Панасюк отримані шляхом детального обстеження 1200 пацієнтів, віком від 18 до 70 років, які послідовно включалися у дослідження впродовж 15 років (2002 –2017 рр.) із захворюваннями нервової системи, зумовленими різними збудниками (моно- і мікст-інфекцією). Проведено також диспансерне спостереження за пацієнтами з моно- і мікст-інфекцією (від 3 до 15 років). Обсяг дослідження достатній для отримання обґрунтованих і достовірних даних. Робота виконана з використанням комплексу сучасних лабораторних та інструментальних методів обстеження. Всі результати проаналізовані за допомогою сучасних адекватних статистичних методів, і тому їх достовірність не викликає сумнівів.

Аналіз структури та змісту дисертації. Структура роботи складається зі вступу з обґрунтуванням актуальності теми, огляду літератури, методів дослідження, 9 розділів досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаної літератури (338 джерел, у тому числі 236 – кирилицею, та 102 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 44 таблицями, 49 рисунками та 5 клінічними прикладами. Обсяг дисертації – 294 сторінки друкованого тексту.

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

Огляд літератури відображає основні напрямки досліджень проблеми, що вивчається. В ньому висвітлені погляди на мікст-інфекції, проте ці дані потребують подальшої структуризації, більш чіткого викладення.

У другому розділі «Матеріали та методи досліджень» викладені напрямки досліджень, обсяги обстежень, та загальна характеристика обстежених осіб, критерії за якими хворі включались та виключались з дослідження. Наведені результати обстеження й лікування 1200 пацієнтів (840 жінок, 360 чоловіків), віком від 18 до 70 років (середній вік $36,0 \pm 7,6$ р.), які послідовно долучались до розробки впродовж 15 років (2002–2017 рр.).

Діагноз встановлювався на підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження соматичного і неврологічного статусів пацієнтів, результатів вірусологічних (ПЛР, ІФА), бактеріологічних та інструментальних методів дослідження (МРТ головного, спинного мозку). Всі хворі за наявністю та типом інфекції були розподілені на 3 групи, які порівнювались між собою.

З метою визначення найбільш ефективної схеми терапії пацієнтів із маркерами вірусної мікст-інфекції, всі хворі (742) з вірусною інфекцією були розділені на дві групи: 524 (70,6%) моно- і 218 (29,3%) мікст-інфекції. За характером терапії ці пацієнти були розділені на 4 групи. Так, 524 хворих із моноінфекцією були розподілені на наступні групи: I – 96 (18,3%) пацієнтів, терапія яких проводилася з використанням тільки етіотропних препаратів – група порівняння; II – 70 (13,4%) хворих, терапія яких проводилася поєднанням етіотропних препаратів та інтратекальної терапії дексаметазоном; III – 111 (21,2%) пацієнтів, терапія яких проводилася поєднанням етіотропних препаратів і дискретного плазмаферезу; IV – 247 (47,1%) пацієнтів, терапія яких проводилася поєднанням етіотропних препаратів із інтратекальною терапією дексаметазоном і дискретним плазмаферезом.

Третій розділ присвячений аналізу частоти виявлення маркерів мікст-інфекцій у хворих з запальними захворюваннями нервової системи та їхньому етіологічному спектру, зв'язку патогенів із нозологічними формами,

за віком і тяжкістю хвороби. За результатами комплексного обстеження 1200 пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи у 598 (49,8%) хворих були зареєстровані маркери реплікативної активності одного патогену (моноінфекція), у 294 (24,5%) – декількох (мікст-інфекція), у 308 (25,7%) – активного інфекційного процесу виявлено не було. У розділі детально охарактеризована етіологічна структура вірусно-вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій. Висвітлені фактори, які впливають на розвиток мікст-інфекцій, динаміку змін патогенів. Достовірне збільшення числа патогенів у порівнянні з результатами попередніх досліджень виявлено у 65 (5,4%) хворих. Наведені кореляційні зв'язки з різними факторами та наявністю мікст-інфекції.

Розділ 4 присвячений вивченню частоти і порівняльному аналізу клінічних проявів моно- і мікст-інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. Клінічні прояви нейроінфекцій, як і станів, що вимагають з ними диференціальної діагностики, різноманітні. З метою виявлення клінічних критеріїв визначають тип інфекції (моно-, асоційована), був проведений порівняльний аналіз 150 основних клінічних і нейровізуалізаційних симптомів і синдромів у 3 групах пацієнтів: I група – 598 осіб із моноінфекцією, II група – 294 людини з мікст-інфекцією; III група – 308 осіб, у яких активного інфекційного процесу виявлено не було. В результаті аналізу було виділено 15 симптомів/синдромів, патологічних характеристик, за якими досліджувані групи достовірно відрізнялися.

У 5 розділі наведений аналіз клінічних і нейровізуалізаційних проявів вірусних та вірусно-вірусних інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. У 516 (43,0%) пацієнтів виявлена моногерпесвірусна інфекція, у 176 (14,7%) – мікст. При мікст-ГВІ виявлені 15 варіантів поєднань ГВ, серед яких найбільш часто реєструвалися: HSV + CMV – 34,1%, HSV + EBV – 19,3%, HSV + CMV + EBV – 11,4%, EBV + HHV6 – 9,1%. Описані клінічні особливості мікст-вірусних інфекцій в порівнянні з моно-вірусними.

У 6 розділі здійснений порівняльний аналіз клініко-нейровізуалізаційних проявів бактеріальних та вірусно-бактеріальних інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. У даному розділі детально описані особливості герпесвірусно-туберкульозної, герпесвірусно-бактеріальної, герпесвірусно-борреліозної інфекцій у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. Асоційовану герпесвірусно-туберкульозну інфекцію (HSV – 77,8%, CMV – 22,2%) діагностовано у 36,0% хворих на туберкульоз легень і/або позалегенових структур. У всіх даних хворих діагностували менінгоенцефаліт. У 46,0% хворих із бактеріальними менінгоенцефалітами неспецифічної етіології, реєструються асоціації бактерій з іншими патогенами, найбільш часто герпесвіруси (76,47%). Асоціація герпесвірусів із бореліями виявлена у 34,29% хворих. У 83,33% випадків при цьому ДНК EBV визначалася в спинномозковій рідині. Основними нозологічними формами були розсіяний енцефаломієліт (25,00%) і енцефаломієлополірадикулоневрит (58,33%).

У розділі 7 поданий аналіз імунологічних показників при мікст вірусних і бактеріальних інфекціях у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. У цьому розділі детально визначені зміни в імунологічних показниках, які спостерігаються у хворих із вірусно-вірусними та вірусно-бактерійними асоціаціями. У 50 хворих (30 із арахноенцефалітом, та 20 з розсіяним енцефаломієлітом) визначено рівні цитокінів у СМР та сиворотці крові. Виявлено підвищені рівні прозапальних цитокінів в СМР навіть на основі нормальних показників цитозу.

У 8 розділі проведений порівняльний аналіз ефективності різних схем терапії моно- і мікст-інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. Окремо проаналізована ефективність 4 різних схем лікування для моно- і мікст вірусних інфекцій. Встановлено, що найбільш клінічно ефективною для хворих із різними типами мікст-інфекцій схемою лікування є комплексна терапія, заснована на застосуванні протівірусних або антибактерійних препаратів із урахуванням етіології процесу, дискретного

плазмаферезу та інtrateкального введення дексаметазону. На основі проведення дискретного плазмаферезу спостерігався швидкий регрес інтоксикаційного, загально мозкового синдромів, відбувалась корекція імунологічних показників. При інtrateкальному введенні дексаметазону – пригнічення синтезу прозапальних цитокінів, стабілізація гематоенцефалічного бар'єру та протизапальна і протинабрякова дія.

Результати диспансерного спостереження за пацієнтами з моно- і мікст-інфекцією (від 3 до 15 років) подані у 9 розділі. Описані частота, характер і причини ускладнень у періоді реконвалесценції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. За результатами даного спостереження встановили, що ускладнений період реконвалесценції спостерігається у 53,2% пацієнтів і у 9,6% випадків обумовлений активацією інфекції.

В розділі «Аналіз та обговорення результатів» наведений узагальнений аналіз отриманих результатів роботи з відомими раніше фактами.

Висновки відбивають результати проведених досліджень, новизну і практичну значущість отриманих результатів.

Практичні рекомендації ґрунтуються на результатах отриманих у процесі дослідження, мають практичне значення для лікарів, проте потребують конкретизації.

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

Слід зазначити, що результати роботи апробовані в повному обсязі. Основні матеріали дисертації доповідались і обговорювались на міжнародних, всеукраїнських, всеросійських та регіональних конференціях, форумах і з'їздах.

Основний зміст роботи в повністю висвітлений в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 65 наукових робіт, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях (1 одноосібна), які включені до міжнародних наукометричних баз. Матеріали дисертації представлені на конференціях і з'їздах – 12 тез доповідей. Всі дані, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і за формою відповідають дисертаційному рукопису.

В дисертації є новизна, практична значимість, нові методи діагностики та лікування. Для діагностики запальних процесів у головному мозку використовували цитокіни. Робота читається з інтересом, має додатки, оздоблена фотографіями, рисунками, таблицями.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Позитивно оцінюючи роботу дисертанта в цілому, вважаємо за необхідне зазначити наступні дискусійні положення та зауваження:

1. В огляді літератури наявні неточності та розбіжності.
2. Існують окремі стилістичні похибки, русизми та вади друку.
3. Дисертація та автореферат перевантажені скороченнями, що перешкоджають повноцінному сприйняттю матеріалу.
4. У розділах власних досліджень відсутні порівняння одержаних результатів із аналогічними результатами вітчизняних та зарубіжних дослідників.

Вищезазначені зауваження не принципові та не зменшують науково-практичне значення дисертаційної роботи Панасюк О.Л. і цінність одержаних результатів.

У порядку дискусії вважаємо за необхідне дати відповідь на наступні запитання:

1. Які були діагнози у хворих, у яких не виявлялися маркери інфекції?

2. На основі яких даних Ви виокремлюєте поєднання збудників, які Ви вважаєте несприятливими для прогнозу захворювання?
3. Чи виділяли Ви які-небудь клінічні ознаки захворювання, які властиві тільки даному патогену?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Панасюк Олени Леонідівни «Мікст-інфекції при запальних захворюваннях нервової системи: клініка, діагностика, лікування», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеним науковим дослідженням, що вирішує науково-практичну проблему в галузі інфекційних хвороб та 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, 10 Постанови КМ України №567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., №40 від 12.01.17 р) «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 - інфекційні хвороби.

Офіційний опонент:

Професор кафедри дитячих інфекційних хвороб

Національного медичного університету

імені О.О.°Богомольця МОЗ України,

доктор медичних наук

В. О. Дорошенко

