

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Дуди Олександра

Костянтиновича 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.**

На частку запальних захворювань нервової системи (енцефаліти, менингіти, абсцеси) припадає близько 30-40% всієї патології нервової системи. Проте точних даних про поширеність патології нервової системи інфекційного генезу в Україні немає. Немає також даних про частоту реєстрації мікст-інфекцій серед даної групи хворих. Фактори ризику, особливості клінічного перебігу та діагностики також до кінця не вивчені та детально не описані. Залишаються не розроблені підходи до лікування хворих на мікст-інфекцію із запальними захворюваннями нервової системи. Не достатньо вивчені особливості періоду реконвалесценції у цих хворих.

Метою роботи було надати обґрунтування та розробити комплекс ефективних заходів діагностики, лікування та диспансерного нагляду при мікст-інфекції у пацієнтів на запальні захворювання нервової системи.

Відповідно до мети встановлено 10 конкретних завдань, після вирішення яких автору вдалося отримати дані, що відрізняються принциповою новизною та відкривають новий перспективний напрямок наукових досліджень.

Робота виконувалась в рамках 5 наукових тем відділу інтенсивної терапії та детоксикації Інституту (2005-2019 рр.).

Наукова новизна одержаних результатів.

За результатами досліджень було встановлено, що у $24,50 \pm 1,24\%$ пацієнтів на запальні захворювання нервової системи було виявлено маркери мікст-інфекції, серед яких домінують вірусно-вірусні (ВВ) – 76,53%, рідше реєструються вірусно-бактеріальні (ВБ) – 12,59%, вірусно-протозойні (ВП) – 4,08%, вірусно-хламідійні (ВХ) – 2,04%, вірусно-спірохетозні (ВС) – 2,38%, вірусно-грибкові (ВГр) – 1,02%, бактеріально-грибкові (БкГр) – 1,36% асоціації.

Автором детально представлено опис нозологічних форм, перебігу, загальних клінічних проявів вірусно-вірусних, вірусно-бактеріальних мікст-інфекцій порівняно з моно-інфекціями. Встановлено фактори, які сприяли розвитку мікст-інфекції.

Визначено 15 клінічних та клініко-інструментальних ознак, які характерні для цієї групи пацієнтів. Описано клінічні та інструментальні особливості герпесвірусної, герпесвірусно-краснушної, герпесвірусно-корової, герпесвірусно-туберкульозної, герпесвірусно-бактеріальної, герпесвірусно-бореліозної інфекції у хворих на запальні захворювання нервової системи (ЗЗНС). Представлено характеристику імунологічних показників у пацієнтів з маркерами мікст-інфекції.

Проведено порівняльний аналіз концентрації цитокінів у сироватці крові та СМР у пацієнтів на моно- і мікст-інфекцією при двох нозологічних формах арахноенцефаліту та розсіяному енцефаломієліту. Доведено, що в пацієнтів із ЗЗНС навіть при нормальних загальноклінічних показниках СМР реєструють локальні запальні реакції через синтез прозапальних цитокінів (ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6).

Розроблено схеми та проаналізовано ефективність лікування пацієнтів на вірусно-вірусними, вірусно-бактеріальними інфекціями. Визначено, що найефективнішою є терапія, яка заснована на застосуванні етіотропних препаратів в поєднанні з дискретним плазмаферезом (ДПФ) та інтратекальним введенням дексаметазону (ІТД).

В роботі представлена динаміка змін рівня прозапальних цитокінів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6) у СМР після першого ІТД. Доведено, що ІТД пригнічує синтез прозапальних цитокінів у ЦНС.

Автором проведено тривале (протягом 3–5 рр.) диспансерне спостереження за пацієнтами на ЗЗНС після основного курсу лікування. Визначено варіанти перебігу періоду реконвалесценції, наслідки хвороби, причини розвитку рецидивів. Обґрунтовано патогенетичні підходи до протирецидивної терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Представлені фактичні дані про стан діагностики, частоту, етіологічну структуру маркерів МІ та нозологічні форми ЗЗНС. Подано 15 клінічних та клініко-інструментальних ознак, наявність або поєднання яких дозволяє припустити розвиток МІ. Запропоновано рекомендації щодо методів обстеження з метою виявлення МІ. Описано особливості перебігу хвороб у пацієнтів із маркерами вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій.

Рекомендовано досліджувати рівні та співвідношення цитокінів, особливо ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, як маркерів запалення ЦНС у пацієнтів з нормальними загальноклінічними показниками СМР.

Розроблено та апробовано ефективну схему комплексної терапії хворим на ЗЗНС, яка ґрунтується на поєднанні етіотропних препаратів із патогенетичними технологіями: ДПФ та ІТД. Обґрунтовано застосування ДПФ до 5–7 сеансів та ІТД у комплексній терапії ЗЗНС.

Представлено дані про перебіг періоду реконвалесценції та фактори, які сприяють розвитку рецидивів. Запропоновано рекомендації щодо проведення патогенетичної терапії в період диспансерного спостереження за хворими із ЗЗНС.

Аналіз структури та змісту дисертації.

Дисертаційна робота має загальноприйнятну форму. Обсяг дисертації – 294 сторінки друкованого тексту. Робота складається зі вступу, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, у тому числі 236

позицій, оформлених кирилицею, та 102 – латиницею, додатків. Робота ілюстрована 44 таблицями, 49 рисунками та 5 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 відображає основні напрямки досліджень з проблеми, що вивчається. В ньому висвітленні сучасні погляди на мікст-інфекції, зокрема нервової системи, методи їх лабораторної діагностики, особливості ураження ЦНС, підходи до методів лікування. В кінці огляду автор приходить до висновків, що існуючі алгоритми клінічної діагностики, лікування, диспансерного спостереження недосконалі та потребують детальнішого вивчення.

У другому розділі «Матеріали та методи досліджень» викладені напрямки досліджень, обсяги обстежень, та загальна характеристика обстежених осіб. Для виконання завдань дослідження обстежено та проведено лікування за спеціальними критеріями відбору 1200 пацієнтів (840 жінок, 360 чоловіків), у віці від 18 до 70 років (середній вік $35,95 \pm 7,6$ років), які послідовно включалися в розробку протягом 15 років (2002-2017 рр.).

Проведено аналіз нозологій, характеру та тривалості перебігу хвороби. У розділі представлено опис розподілу хворих по групам, схеми лікування, методикку інтратекального введення дексаметазону та схеми дискретного плазмаферезу. Також представлені методи лабораторної діагностики, які застосовувались у дослідженні, зокрема визначення цитокінів у СМР та сироватці крові у хворих з арахноенцефалітом та розсіяним енцефаломієлітом. Методи статистичної обробки відповідають сучасним вимогам.

Третій розділ присвячений аналізу частоти виявлення та етіологічному спектру маркерів мікст-інфекцій у хворих на запальні захворювання нервової системи, вивченню зв'язку патогенів з нозологічними формами, віком, тяжкістю та тривалістю хвороби. Так, у пацієнтів на вірусно-вірусні,

вірусно-протозойні та вірусно-хламідійні інфекції частіше був діагностований арахноенцефаліт (49,33 %, 58,33 % і 100,00 %), при вірусно-спірохітозних – енцефаломієлополірадикулоневрит (42,86 %) і хронічний рецидивуючий (у 55,11 %, 75,00 % і 71,43 % випадків відповідно) перебіг хвороби з тривалістю до $M_o=2,33$ років і більше.

При вірусно-бактеріальних, вірусно-грибкових, бактеріально-грибкових інфекціях – менінгоенцефаліт (57,50 %, 100,00 %, 100,00 %) і гострий важкий перебіг хвороби ($p=0,001$). Було встановлено, що найбільш прогностично несприятливими є асоціації HSV з мікобактеріями туберкульозу, HSV з пневмококом, EBV з бореліями, при яких (за даними МРТ) у всіх випадках у головному мозку були зареєстровані запально-деструктивні зміни.

Вивчено провідні фактори ризику в розвитку мікст-інфекції: значні вади діагностики та необґрунтоване лікування.

Розділ 4 присвячено вивченню частоти і порівняльному аналізу клінічних проявів хвороби у пацієнтів з маркерами моно- та мікст-інфекції із запальними захворюваннями нервової системи.

Визначено, що із маркерами мікст-інфекції частіше, порівняно з моноінфекцією, реєструється перевищення індексу $qSOFA \geq 2$ балів (у 2,3 рази), тривала лихоманка (до $Me=33,84$ днів), інтенсивна цефалгія (в 1,12 рази), глибоке пригнічення свідомості за ШКГ ($Me=11,2$ балів), симптоми набряку-набухання головного мозку (у 2 рази); лімфаденопатія (в 1,1 рази), пневмонія (у 2,17 рази), поліорганна недостатність (у 2,6 разів), токсикоз і ексикоз, стійкі болі невропатичного типу (в 1,4 рази), бульбарні симптоми (в 1,7 рази), порушення функції тазових органів (у 2,3 разів) за даними МРТ головного мозку – вогнища запалення $Me=4$ накопичують контраст (в 1,3 рази).

В п'ятому розділі представлено аналіз клінічних і нейровізуалізаційних проявів вірусних та вірусно-вірусних інфекцій у пацієнтів на запальні захворювання нервової системи. У даному розділі детально представлено особливості моно- і мікст герпесвірусної інфекції, герпесвірусно-краснушної та

герпесвірусно-коровою інфекцією у пацієнтів на запальні захворювання нервової системи. При мікст герпесвірусної інфекції виявлено 15 варіантів поєднань герпесвірусів. Було визначено, що основною нозологічною формою при герпесвірусних мікст-інфекціях є арахно-енцефаліт (58,52 %) з клінічним домінуванням стійкої цефалгії, зумовленої ліквородинамічними порушеннями (до 77,67 %), бульбарних (до 57,28 %), когнітивних (86,41 %), нейроендокринних (до 86,41 %) і психічних (91,26 %) порушень, вегетативної дисфункції (до 89,32 %), що свідчило про переважну локалізацію патологічного процесу в корі і стовбурі головного мозку.

У випадках поєднання маркерів кору, краснухи й герпесвірусів (EBV, HSV1/2 і HHV6), провідними нозологічними формами були: розсіяний енцефаломієліт (36,6 % і 57,14 %), лейкоенцефаліт (30,00 % і 42,86 %), які клінічно відрізнялися прогресуючими когнітивними, психічними порушеннями (100,00 %), фокальними нападами рефрактерними до призначених антиконвульсантів (50,00 % і 66,67 %).

Шостий розділ присвячений порівняльному аналізу клініко-нейровізуалізаційних проявів бактеріальних та вірусно-бактеріальних інфекцій у пацієнтів на запальні захворювання нервової системи. У цьому розділі детально представлено особливості герпесвірусно-туберкульозної, герпесвірусно-бактеріальної та герпесвірусно-борреліозної інфекції у пацієнтів на запальні захворювання нервової системи.

Встановлено, що герпесвірусно-туберкульозна інфекція (HSV - 77,78%, CMV - 22,22%) реєструвалась у 36% хворих на туберкульоз легень і/або позалегенових структур і виявлялася у вигляді менінгоенцефаліту (100%). Менінгоенцефаліт при цьому відрізняється гострим початком із порушенням психіки (100 %), вторинно-генералізованими епіпадами (55,57 %), з формуванням (за даними МРТ) гідроцефального синдрому, зон запалення та деструкції у субкортикальних відділах лобових, скроневих і тім'яних ділянках, характерних переважно для герпесвірусної інфекції.

У хворих на бактеріальні менінгоенцефаліти неспецифічної етіології у

45,95 % випадків зареєстровано асоціації бактерій з іншими патогенами, найчастіше це були герпесвіруси (76,47 %). Клінічно ця група відрізнялася стійкою лихоманкою (Me=25 днів), прогресуванням неврологічної симптоматики, психопатологічних порушень (100 %), вторинно-генералізованих епінападів (35,29 %) на тлі антибактеріальної терапії (Me=7 день).

У 34,29 % хворих на хронічний бореліоз додатково визначено маркери активності герпесвірусів (EBV), переважно при енцефаломієлополірадикулоневриті (58,33 %), для якого характерним є тяжкий перебіг (81,82 %), тривала (Me=61,3 днів) лихоманка, бульбарні (83,33 %), психічні (100 %) порушення, стійкі невропатичні болі.

У цьому розділі представлено аналіз імунологічних показників у пацієнтів з маркерами вірусних і бактеріальних інфекцій із запальними захворюваннями нервової системи. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції було виявлено значне пригнічення усіх ланок клітинного та гуморального імунітету, особливо при герпесвірусно-бактеріальній, герпесвірусно-туберкульозній інфекції.

Максимально виражені імунопатологічні процеси (підвищення рівня ЦІК, антитіл до ОсБМ, NSE, S-100) зареєстровано при герпесвірусно-краснушній, герпесвірусно-коровій і герпесвірусно-бореліозній мікст-інфекціях, що необхідно враховувати при проведенні патогенетичної терапії.

У 50 хворих (30 хворих на арахноенцефалітом та 20 на розсіяний енцефаліт) було проведено порівняльний аналіз концентрацій цитокінів в спинномозковій рідині та сироватці крові.

Визначено, що у пацієнтів на мікст-інфекцію додатковими маркерами інтратекального запалення є прозапальні цитокіни в спинномозковій рідині. У 92,31% хворих рівень цитокінів був підвищеним на тлі нормальних загальноклінічних показників СМР. Спектр і рівень прозапальних цитокінів у СМР корелював із нозологією, тяжкістю й характером перебігу хвороби. У пацієнтів із маркерами мікст-інфекції з арахноенцефалітом відзначено домінування в спинномозковій рідині ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10, з розсіяним

енцефаломієлітом – ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-2.

Відсутність значущого синтезу протизапальних інтерлейкінів на тлі переважання прозапальних у пацієнтів з АЕ і РЕМ з мікст-інфекцією слід розглядати як несприятливий фактор розвитку вторинних імуноопосередкованих ушкоджень головного мозку.

Восьмий розділ присвячено порівняльному аналізу ефективності різних схем терапії моно- і мікст-інфекції у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи. Окремо представлено аналіз ефективності 4 різних схем лікування для моно- і мікст вірусної інфекції. Для цього всі хворі на вірусну інфекцію були поділені на 4 групи та 4 підгрупи, відповідно від типу інфекції та схеми лікування. Вивчено динаміку змін рівня цитокінів та інтерферонів у спинно-мозкової рідини на тлі інтратекального введення дексаметазону у пацієнтів із запальними захворюваннями нервової системи.

Представлено опис клінічної ефективності комплексної терапії бактеріальної та вірусно-бактеріальної інфекції у пацієнтів на запальні захворювання нервової системи. Встановлено, що найбільш клінічно ефективною є комплексна терапія, заснована на застосуванні етіотропних препаратів, дискретного плазмаферезу та інтратекального введення дексаметазону. Гарний терапевтичний ефект при цьому зареєструвався в 65,99 % випадків, переважно з $Me=6,42$ дня лікування, відзначалася менша частота залишкових явищ, спостерігалася корекція імунологічних порушень.

У хворих із маркерами вірусно-бактеріальної інфекції ця комплексна інтра- та екстракорпоральна терапія ефективна була в 89,69 % випадках. Позитивна клінічна динаміка при цьому розвивалася з $Me=5-6$ дня лікування. При герпесвірусно-бактеріальній інфекції достовірно швидше порівняно з герпесвірусно-туберкульозною, герпесвірусно-бореліозною спостерігався регрес вогнищевих неврологічних синдромів (з $Me=7$ дня, $p=0,001$) і санація спинномозкової рідини (на $Me=15$ день, проти $Me=46$ дня, $p=0,01$) і найменша кількість резидуальних явищ ($p=0,01$). На тлі такої комплексної терапії спостережено корекцію імунологічних показників: підвищення

цитотоксичності мононуклеарів, фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного індексу, зниження сенсебілізації нейтрофілів до NSE.

Вперше проведено аналіз впливу інтратекального введення дексаметазону на синтез цитокінів в СМЖ. Встановлено, що інтратекальне введення дексаметазону пацієнтам на запальні захворювання нервової системи є патогенетично обґрунтованим і сприяє пригніченню синтезу прозапальних цитокінів та стабілізації ГЕБ.

Після першого інтратекального введення дексаметазону помічено достовірне зниження від вихідного рівня: при арахноенцефаліте ІФН- α (на 38,88 %), ІФН- γ (на 51,61 %), ФНП- α (на 46,55 %), ІЛ-1 β (на 37,50 %), ІЛ-2 (на 25,71 %, ІЛ-6 (на 20,00 %); при розсіяном енцефаломієліті ІФН- α (на 33,3 %), ІФН- γ (на 31,35 %), ФНП- α (на 48,14 %), ІЛ-1 β (на 40,00 %), ІЛ-2 (на 31,03 %), ІЛ-6 (на 26,35 %) ($p=0,01$).

У дев'ятому розділі представлено результати диспансерного спостереження за пацієнтами на запальні захворюваннями нервової системи (від 3 до 15 років). Представлено частоту, характер і причини ускладнень в період реконвалесценції. Описана динаміка антитіл до нейроспецифічних білків (ЗАМ, ОсБМ, NSE, S-100) у пацієнтів на запальні захворювання нервової системи в період диспансерного спостереження.

Встановлено, що ускладнений період реконвалесценції спостерігається у 53,17 % пацієнтів на запальні захворювання нервової системи, і тільки в 9,58 % випадків він був зумовлений активацією інфекції.

Серед збудників, які провокували розвиток рецидивів у період реконвалесценції домінували віруси (97,39 %), здатні до персистенції: EBV (51,30 %), HSV (24,35 %), HHV6 (14,78 %). Провідними причинами рецидивів були психоемоційний стрес і ГРВІ (81,94 %), а сприятливими факторами: тривалість хвороби $Me=3,16$ року і більше ($p=0,001$), мікст-інфекція ($p=0,002$), нозологічна форма, стабільно ($Me=3$ роки) підвищений рівень антитіл до нейроспецифічних білків (ОсБМ, NSE, S-100) ($p<0,01$) і відсутність патогенетичної терапії ($p=0,001$). Серед осіб із маркерами мікст-

інфекції активність патогенів при повторних тестуваннях виявлена в 25,17 % хворих, при цьому в 41 % випадків визначено один із раніше виявлених агентів, найчастіше EBV. За результатами тривалого спостереження (Me=3 роки і більше) повне клінічне одужання виявлене в 37,83±1,40 %; стабільний стан із резидуальною неврологічною симптоматикою – у 48,50±1,44 %; негативна клінічна динаміка й наступне прогресування захворювання – у 6,58±0,72 %; летальний наслідок – у 7,08±0,74 % хворих.

Проведення планових курсів еферентної терапії в період реконвалесценції кожні 4-6 місяців упродовж 3 років у 1,5 раза ($p=0,001$) знижувало ймовірність розвитку клінічних ускладнень, і в 1,25 раза – активацію інфекції ($p=0,04$), зменшувало рівень антитіл у крові до нейроспецифічних білків ($p=0,001$)

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.

У дисертації сформульовані 13 висновків і 9 практичних рекомендацій.

Висновки обґрунтовані, змістовні, сформульовані чітко і відбивають суть роботи.

Слід відзначити, що результат роботи апробований в повному обсязі: Основні матеріали дисертації доповідались і обговорювались на чисельних науково-практичних конференціях в Україні та Росії.

В дисертації є новизна, практична значимість, нові методи діагностики та лікування. Всі основні положення і результати дисертаційної роботи опубліковані в науковому друці.

Робота читається з інтересом, має кольорові додатки, оздоблена фотографіями, рисунками, 5 клінічними прикладами.

Зміст автореферату відповідає дисертації.

В процесі рецензування виникли деякі зауваження та запитання.

Зауваження:

1. Є окремі стилістичні похибки та вади друку.
2. Зустрічаються окремі русизми.
3. Робота частково перевантажена статистичними даними.

Вказані зауваження не принципові та не зменшують загального позитивного враження від роботи.

В якості дискусії виникли запитання:

1. Чи можна дексаметазон поєднувати з іншими препаратами при інтратекальній терапії в залежності від етіології процесу? Чи були ускладнення при проведенні інтратекальної терапії дексаметазоном?
2. Чому із еферентних методів лікування Ви обрали саме дискретний плазмаферез?
3. По результатах довготривалого спостереження, чи були уточнення діагнозу, або помилки в діагностиці?

Висновок:

Дисертаційна робота Панасюк Олени Леонідівни «Мікст-інфекції при запальних захворюваннях нервової системи: клініка, діагностика, лікування», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, виконана під керівництвом д.мед.н., професора Яроша О. О. є закінченим науковим дослідженням, присвячена актуальній проблемі інфекційних хвороб з підвищення якості надання медичної допомоги хворим з маркерами мікст-інфекції із запальними захворюваннями нервової системи. За об'ємом та рівнем проведених досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота відповідає вимогам пп. 9, 10 КМ України № 567 від 24 липня 2013р. (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» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри
інфекційних хвороб
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
д.мед.н., професор

Підпис засвідчую

Дуда О.К.



МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА
ІНФЕКЦІЙНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
018/000202/19
018/000202/19
СЕКРЕТАР
04.19
Дуда О.К.
Горазд
БД