

## ВІДГУК

офиційного опонента – доктора медичних наук професора завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Матейко Галини Богданівни на дисертаційну роботу Бобрук Світлани Володимирівни «Особливості перебігу та удосконалення лікування інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням мікробіоценозу та місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

**Актуальність теми дослідження.** Одною із сучасних проблем інфектології є герпесвірусні інфекції (ГВІ). Пожиттєва персистенція герпесвірусів в організмі людини, ризик активації латентної інфекції, можливість розвитку загрозливих ускладнень, генералізації процесу в умовах імунодефіциту, небезпечні наслідки – лімфопроліферативні, аутоімунні захворювання зумовлюють соціальну значимість ГВІ, спонукають вчених до поглибленаого вивчення патогенезу, пошуку удосконалення методів діагностики та лікування хворих.

Важливе місце в структурі ГВІ займає інфекція, обумовлена Ештейн-Барр вірусом (EBV). Незважаючи на півстолітню історію вивчення збудника і більш, ніж столітню давність опису типової клінічної картини інфекційного мононуклеозу (ІМ), зацікавленість захворюванням не зменшується. Доведено етіологічну роль у розвитку ІМ цитомегаловіруса (CMV), вірусу герпесу людини 6 типу (HHV6), вірусу імунодефіциту людини, вірусу краснухи, аденовірусів, токсоплазми. Вивчено феномен «безсмертя» В-лімфоцитів принципово важливий для розуміння клініки EBV-асоційованої патології, підтверджено інфікування вірусом NK-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів, які є найважливішими чинниками, що обмежують реплікацію вірусу.

Попри успіхи, досягнуті у вивченні ІМ, залишаються до кінця нез'ясованими питання патогенезу, лікування і тактики ведення хворих. Враховуючи, що піднебінні мигдалики – це лімфоїдна тканина, асоційована із слизовою ротоглотки, яка є вхідними воротами для вірусних і бактерійних

інфекцій, а тонзиліт – один з основних симптомів ІМ, вектор наукових досліджень повинен бути спрямований на вивчення мікробіоценозу, стану ефекторної ланки місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони. Вивчення клітинних і гуморальних механізмів мукозального імунітету, який в певній мірі є автономним, оцінка його ролі в імунологічній резистентності організму має не тільки теоретичне, але й практичне значення – відкриває можливість корекції виявлених порушень.

В арсеналі вітчизняної медицини при ІМ залишається симптоматичне лікування. Удосконалення лікування хворих потребує індивідуального підходу з урахуванням патогенетичних особливостей хвороби, ступеня її важкості, віку дитини. Системне застосування антибіотиків з метою впливу на вторинну бактерійну флору, яка викликає розвиток ексудативного тонзиліту, нерідко обумовлює необхідність бактеріологічного дослідження мазків із слизової піднебінних мигдаликів. Враховуючи глобальну проблему антибіотико-резистентності, вибір ефективного антибіотика повинен ґрунтуватись на результатах вивчення чутливості виділених патогенних бактерій у хворих в конкретному регіоні. Отже, необхідний пошук нових та оптимізація існуючих підходів до лікування хворих на ІМ дітей, які б забезпечили швидший регрес клінічних проявів хвороби, прискорили одужання, зменшили ризик розвитку хронічних форм інфекції.

З цих міркувань тема дисертаційної роботи Бобрук С.В. є актуальною, перспективною, а проведене дослідження, яке ставить за мету підвищити ефективність лікування хворих ІМ дітей на основі вивчення клініко-патогенетичних особливостей хвороби важливе з теоретичної та практичної точки зору.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб «Сучасні аспекти етіології, патоморфології, клініки, діагностики та лікування вірусних інфекцій у дітей» (№ державної реєстрації 0109V004521).

**Наукова новизна роботи.** Автором вперше на підставі проведеного комплексного дослідження, яке включало вивчення клінічних проявів інфекційного мононуклеозу залежно від етіологічного чинника і віку дітей, важливих аспектів патогенезу – стану мікробіоценозу та місцевого імунітету слизових оболонок ротоглотки обґрунтовано раціональні підходи до корекції виявлених порушень, оптимізації патогенетичного лікування хворих.

При вивченні етіології ІМ у дітей встановлено, що захворювання зумовлене не лише одним, але й поєднанням декількох типів герпесвірусів.

Доведено, що дисбіоз слизових оболонок ротоглотки сприяє важкості перебігу ІМ. Виявлені порушення мікробіоценозу характеризуються збільшенням питомої ваги грампозитивних (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*) і грамнегативних (*Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*) мікроорганізмів з високою щільністю колонізації, низькою чутливістю до сучасних антибактерійних засобів, які найчастіше використовують при ІМ у дітей (цефотаксиму, цефуроксиму, азитроміцину, кларитроміцину) та високою чутливістю до антисептика декаметоксину.

Вперше у дітей різного віку з моно- та асоційованими формами ІМ досліджено стан місцевого імунітету слизових оболонок ротоглотки шляхом визначення лактоферину,  $\alpha$ -інтерферону-І, ФНП- $\alpha$ , IgA та sIgA в ротоглотковому секреті. Встановлено, що додатковим лабораторним критерієм важкості ІМ у дітей є підвищення вмісту лактоферину 5 разів і  $\alpha$ -інтерферону-І в 2 рази. Їх рівні не нормалізувались у хворих після завершення лікування при зниженному вмісті ФНП- $\alpha$  та нормальніх показниках рівнів IgA і sIgA можуть вказувати на затяжний перебіг захворювання, ризик його хронізації.

**Практичне значення результатів дослідження.** Застосування сучасних методів діагностики – ІФА і ПЛР дає можливість покращити етіологічну верифікацію діагнозу ІМ у дітей.

Виявлена залежність клінічних проявів ІМ від етіології і віку дітей дає можливість лікарям вчасно встановити діагноз, призначити адекватне лікування.

Моніторинг чутливості виділеної бактерійної флори до антибіотиків у хворих на ІМ, в яких розвинувся ексудативний тонзиліт, є важливим підґрунтям для вибору раціональної антибіотикотерапії. Виявлені зміни показників місцевого імунітету слизових оболонок ротово-глотки дають можливість прогнозувати перебіг хвороби, доцільність реабілітації реконвалісцентів з метою запобігання повторних випадків захворювання.

Розроблено спосіб оптимізації патогенетичного лікування хворих на ІМ дітей шляхом використання сучасного орального антисептика, підверджений деклараційним патентом України. Доповнення протокольного лікування антисептиком дозволяє зменшити тривалість гіпертермії, проявів тонзиліту, скоротити тривалість застосування симптоматичних засобів і стаціонарного лікування.

**Достовірність і обґрунтованість наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота базується на результатах комплексного клініко-лабораторного обстеження 110 хворих на ІМ дітей. З них основну групу склали 55 дітей, які отримували крім базисної терапії оральний антисептик на основі декаметоксину, а групу порівняння – 55 дітей, які отримували базисну терапію відповідно до протоколу лікування.

Дисертант використала у дослідженні сучасні методи лабораторної діагностики, зокрема визначення серологічних маркерів ГВІ методом імуноферментного аналізу, ДНК герпесвірусів у крові – методом полімеразної ланцюгової реакції. Мікробіоценоз слизової оболонки піднебінних мигдаликів вивчено мікробіологічним методом, чутливість виділеної мікрофлори до антибіотиків – диско-дифузійним методом. Показники місцевого імунітету – вміст в ротово-глотковому секреті лактоферину, а-інтерферону-І, ФНП-а визначено методом твердофазного імуноферментного аналізу, IgA та sIgA – методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчині та співавт.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою сучасних статистичних програм.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечена використанням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих, адекватних поставленим завданням; обсягом проведеного дослідження, вірогідністю отриманих даних, які математично опрацьовані із застосуванням адекватних методик статистичного аналізу результатів, методично і науково правильно інтерпретовані, що забезпечило отримання достеменних показників. Отримані результати проаналізовані з урахуванням даних сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, в яких повністю викладені основні положення дисертаційної роботи. Серед них 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, з них 1 – одноосібна, 1 – у зарубіжному фаховому виданні, 5 тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів. Отримано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Матеріали дисертації доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2012, 2016); XIII з'їзді товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Ялта, 2013), IV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю (Харків, 2015),

Основні наукові положення, практичні рекомендації та одержані результати дослідження впроваджено в практику Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Коростишівської, Андрушівської та Любарської центральних районних лікарень. Отримані дані використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрах дитячих інфекційних хвороб.

**Послідовність викладу результатів дослідження і оцінка змісту дисертації.** Побудова дисертації є традиційною. Робота викладена на 183

сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, із них 101 кирилицею, 34 латиницею. Робота ілюстрована 53 таблицями та 19 рисунками, містить 3 додатки.

У **вступі** автор обґрунтует актуальність теми дисертації, вибраний напрямок наукового дослідження; сформульовані мета і задачі наукового дослідження; представлені наукова новизна та практичне значення роботи, впровадження її результатів в практику охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, наводяться дані про апробацію роботи, публікацію основних її результатів, вказана кількість публікацій за темою дисертациї.

**Розділ 1 «Сучасні уявлення про етіологію, патогенез розвитку, перебіг, діагностику та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей (аналітичний огляд літератури)»** базується на аналізі та узагальненні даних 135 джерел наукової літератури. Розділ присвячений висвітленню проблеми інфекційного мононуклеозу у дітей із сучасних наукових позицій. Проаналізовано епідеміологію, етіологічні чинники, клінічні особливості перебігу захворювання, сучасні методи діагностики та лікування хворих, доцільність застосування противірусних, імунотропних засобів, антибіотикотерапії, місцевих оральних антисептиків, препаратів лізоциму.

Огляд літератури достатньо висвітлює стан проблеми, фіксує увагу на питаннях, які в подальшому вивчаються дисертантом. Автор показала хороше знання сучасної наукової літератури з проблемами, обраної для дослідження. Розділ завершується коротким резюме.

**В розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** представлені напрямок, об'єм проведених обстежень, клінічна характеристика хворих (їх розподіл в залежності від віку, статі, терміну госпіталізації) та методи досліджень, які використав дисертант.

Робота виконана на базі Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні протягом 2012-2014 років. Обстежено 110 дітей, хворих на

ІМ, віком від 1 до 17 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні. Розподіл пацієнтів на групи здійснено в залежності від призначеного лікування.

Всі показники оцінювались в порівнянні з відповідними у 75 здорових дітей аналогічного віку, обстеження яких включало бактеріологічне дослідження мазків із слизової піднебінних мигдаликів та дослідження показників місцевого імунітету шляхом визначення в орофарингеальному секреті концентрації лактоферину,  $\alpha$ -інтерферону-1, ФНП-а, сироваткового та секреторного IgA.

Знайшли відображення клініко-лабораторні критерії постановки діагнозу, етіологічна структура захворювання.

Весь комплекс проведених досліджень направлений на досягнення мети та вирішення поставлених в роботі завдань. Використані методики клінічних, лабораторних (біохімічних, мікробіологічних, імунологічних) досліджень, методи етіологічної верифікації діагнозу інфекційного мононуклеозу (імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція) високоінформативні, дали можливість отримати об'єктивну та достовірну інформацію.

Істотних зауважень до розділу в процесі рецензування роботи не виникло.

Результати власних досліджень викладені в наступних чотирьох розділах.

**В розділі 3 «Клініко-лабораторна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей»** проведений аналіз клінічних проявів хвороби в залежності від етіологічного чинника, моно- та асоційованої форми у дітей різного віку, а також лабораторних показників дослідження – загального аналізу крові, біохімічних показників функції печінки.

При вивченні етіології з'ясовано, що етіологічним чинником ІМ крім EBV є CMV, HHV6 типу. Ці патогени обумовлюють не тільки моноформи, але й асоційовані форми захворювання при поєднанні EBV з CMV або з HHV6 типу. Доведено неодинакову частоту виділення герпесвірусів у дітей різних вікових груп. Встановлено, що вираженість основних клінічних провів ІМ залежить від

етіології. Виявлено вікові особливості клінічних проявів ІМ, клінічні відмінності асоційованих форм від моноформ ІМ.

У більшості хворих в загальному аналізі крові виявлено характерні для ІМ віроцити, лейкоцитоз із абсолютною чи відносною лімфоцитозом, зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок підвищення паличкоядерних нейтрофілів, що свідчить про приєднання вторинної бактерійної інфекції. Біохімічні показники функціонального стану печінки дали підставу виключити гепатит у всіх хворих на ІМ.

В кінці розділу бажано подати узагальнююче резюме.

**Розділ 4 «Характеристика стану мікробіоценозу слизових оболонок піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз»** присвячений аналізу видового складу мікрофлори слизової оболонки даного біотопу, характеристиці чутливості виділених штамів мікроорганізмів до протимікробних засобів – антибіотиків, оральних антисептиків, сумісного впливу антибіотиків і антисептика на основі декаметоксину.

При вивченні видового складу мікробіоценозу слизових піднебінних мигдаликів хворих доведено найбільшу перевагу грампозитивної кокової мікрофлори, а саме β-гемолітичних стрептококів – *Str. pyogenes*. Частіше, ніж у здорових дітей виділяли *S.epidermidis* та *S.aureus*, грамнегативну флору (*E.coli*, *Enterobacter* spp., *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Alkaligenes*), дріжджоподібні гриби *C.albica*.

Визначено чутливість виділеної бактерійної мікрофлори до 9 антибіотиків, які часто використовують в клінічній практиці. Виявлено найкращу чутливість *Str.pyogenes* до цефалоспоринів III покоління (цефтриаксону), непередбачуваною була їх низька чутливість до цефалоспорину IV покоління цефепіму. Стафілококи проявили високу чутливість до оксациліну, цефтриаксону, резистентність до резервного антибіотика цефепіму. Всі представники грамнегативної флори високочутливі до цефепіму, ванкоміцину, резистентні до макролідів (азитроміцину, кларитроміцину).

Проведено визначення чутливості виділених штамів мікроорганізмів до 4 антисептиків *in vitro* методом послідовних серійних розведень в бульйоні. Найвищу протимікробну активність до виділеної бактерійної мікрофлори виявив декаметоксин. В його присутності мінімальна бактерицидна концентрація цефотоксому до ентеробактерій зменшувалась в 32,2 рази, а кларитроміцину – в 25,9 разів.

Одержані результати мають велике практичне значення, вони дозволяють раціонально призначати антибіотикотерапію хворим на IM, підвищити її ефективність.

**В розділі 5 «Стан місцевого імунітету слизових орофарингеальної зони у хворих на інфекційний мононуклеоз та у здорових дітей»** проаналізовано показники місцевого імунітету в ротоглотковому секреті у дітей з моно- та асоційованою формою IM, а також в залежності від віку. Вивчено кореляційні зв'язки між концентрацією цитокінів, лактоферину, сироваткового та секреторного імуноглобуліну A у здорових дітей та хворих на IM.

Аналіз показників гуморального імунітету в ротоглотковому секреті свідчить про зниження місцевого імунітету, що підтверджується значним зниженням вмісту sIg A на тлі зростання рівнів лактоферину в 5 разів, а-інтерферону-I – в 2 рази. Такі, але більш виражені зміни у дітей з асоційованою формою IM свідчать про імунодефіцит, ризик затяжного перебігу захворювання. Зроблено висновок про те, що показники лактоферину можуть бути маркером запального процесу в ротоглотці.

Автором доведено наявність кореляційних зв'язків між показниками гуморального місцевого імунітету, а саме, зворотнього середньої сили між рівнем sIg A і а-інтерферону-I та рівнем ФНП-α і лактоферину, які свідчать про недостатність місцевого імунітету, дисбаланс цитокінів у хворих на IM.

**Розділ 6 «Визначення клінічної ефективності антисептика декаметоксіну в комплексному лікуванні IM у дітей»** присвячений вивченю ефективності запропонованого автором способу лікування хворих на IM дітей шляхом поєднання протокольної терапії з оральним антисептиком на основі декаметоксіну. При застосуванні антисептика в комбінації з

антибактерійними засобами швидше покращувався загальний стан хворих, прискорювався регрес основних клінічних симптомів ІМ: зменшилась тривалість гіпертермії, проявів тонзиліту. Така оптимізація лікування дала можливість забезпечити швидше одужання хворих, скоротити термін стаціонарного лікування. Доведено не тільки клінічну ефективність, але й можливість відновлення мікробіоценозу слизової ротоглотки при застосуванні в лікуванні хворих на ІМ дітей антисептика декаметоксину з високим рівнем безпеки завдяки низькій всмоктуваності компонентів.

На підставі отриманих даних автор рекомендує з першого дня захворювання використовувати у лікуванні хворих на ІМ декаметоксин у вікових дозах шляхом зрошення слизових оболонок ротової порожнини тричі на день в проміжках між прийомами їжі дітям впродовж 5-7 днів.

Завершується розділ наведеним клінічним випадком, який підтверджує ефективність запропонованого способу удосконалення лікування хворих на ІМ. Очевидно, антисептик здатний покращити відповідь місцевого імунітету слизових оболонок ротоглотки, направлену на ліквідацію проявів запалення та відновлення мікробіоценозу.

Отже, на підставі вивчення основних аспектів імунопатогенезу ІМ, які дозволяють пояснити особливості клінічних проявів, дисертант вибрала адекватні шляхи діагностичного пошуку і терапевтичної тактики.

**У розділі 7 «Узагальнення та обговорення отриманих результатів»** відтворено основний зміст роботи, подано обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює всі розділи дисертації, а також представлено цілісне уявлення про результати проведеної роботи, їх інтерпретацію і значення. Матеріали, викладені в розділі, логічно завершуються сформульованими дисертантом висновками.

Робота містить вісім висновків, які повністю відповідають поставленій меті і завданням дослідження. Висновки обґрунтовані, уточнені цифровим матеріалом, статистичними даними.

Практичні рекомендації інформативні, конкретні, базуються на результатах проведеного дисертантом дослідження.

**Список використаних джерел** містить публікації за останні 5-10 років, викладений згідно сучасних вимог.

### **Зауваження, побажання, запитання.**

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає.

В авторефераті повністю відображені основні положення дисертації.

Аналіз дисертаційної роботи Бобрук С.В. дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання, на які прошу дисертанта дати відповідь :

1. Які сучасні підходи до лікування хворих на інфекційний мононуклеоз згідно закордонних протоколів?
2. Чи використовували Ви швидкі тести на стрептокок при обстеженні дітей?
3. Чи враховували Ви у своїх дослідженнях становлення сироваткового IgA в онтофілогенезі?
4. Яке біологічне значення лактоферину, який Ви рекомендуете використовувати в якості маркеру запального процесу?

### **ВИСНОВОК**

Виконана Бобрук Світланою Володимирівною кандидатська дисертаційна робота на тему: «Особливості перебігу та удосконалення лікування інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням мікробіоценозу та місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони» є завершеною науково-дослідною роботою. За актуальністю та науковою новизною, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, вагомістю їх результатів, теоретичною та практичною значущістю основних положень, висновків та практичних рекомендацій дисертація відповідає вимогам п. 11«Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських дисертацій,

а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет» МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Г.Б. Матейко

Підпис проф. Матейко Г.Б. засвідчує

Вчений секретар

ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет» МОЗ України,  
кандидат медичних наук, доцент



М.М. Багрій

Відручи офіційного донесення  
з епідеміологічної звітності  
Р.05.600.04 нафтилов  
17 листопада 2017 р.

Відповідь епісектора епід. розшуку  
 проф. Гомір 294 ч. 7