

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента доктора медичних наук, професора**  
**Олександри Володимирівни Прокопів**  
**на дисертаційну роботу**

**Бобрук Світлани Володимирівни на тему: «Особливості перебігу та удосконалення лікування інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням мікробіоценозу та місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – «Інфекційні хвороби»**

**Актуальність обраної теми.** Важливою проблемою дитячої інфектології залишаються хвороби зумовлені герпесвірусами. Однією із таких патологій є інфекційний мононуклеоз (IM) - захворювання із нециклічним поліморфним перебігом та довічною перsistенцією збудників у організмі інфікованих. Захворюваність на IM з кожним роком зростає. Так, цей показник по Україні становить близько 7,9 випадки на 100 тис. населення, а інфікованість вірусами герпесу серед дітей рівна 85%.

Клінічно інфекційний мононуклеоз характеризується наявністю патогномонічних ознак, але на тлі первинного або вторинного імунодефіциту можливі атипові форми інфекції, формування пожиттєвої перsistенції віrusу, атоімунних процесів, важких лімфопроліферативних та злокісних пухлин. IM давно вже віднесено до імуносупресивного захворювання. Пригнічення основних ланок місцевого імунітету лімфотропними вірусами призводить до активації опортуністичної бактерійної мікрофлори, яка щільно заселяє піднебінні мигдалики. Наявність тонзиліту обтяжкує перебіг захворювання, а імунологічні порушення сприяють хронізації запального процесу. Тому, вивчення ролі факультативно-аеробної флори та показників місцевого імунітету на розвиток клінічних проявів IM у дітей є актуальним.

Збільшення в останні роки частоти розвитку тяжких та атипових форм ІМ визначає необхідність оптимізації підходів до лікування даної інфекції з урахуванням етіологічного чинника, імунологічних факторів та мікробіоценозу слизових оболонок ротово-глотки.

Враховуючи вищевикладене, не викликає сумніву актуальність вибраної автором теми дисертаційного дослідження, метою якого є підвищення ефективності лікування хворих на ІМ дітей на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, мікробіоценозу і показників імунітету слизової оболонки орофарингеальної зони.

**Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Сучасні аспекти етіології, патоморфології, клініки, діагностики та лікування вірусних інфекцій у дітей» (№ державної реєстрації 0109V004521).

**Наукова новизна дослідження.** Автором проведено комплексне дослідження інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі, яке передбачало вивчення клінічних проявів захворювання залежно від етіологічного чинника, віку дітей, бактеріологічних та імунологічних показників; обґрунтовано можливі підходи щодо корекції виявлених порушень та оптимізовано лікування таких хворих, шляхом використання сучасного антисептика.

Розкрито етіологічну структуру ІМ у дітей. Виявлено, що крім EBV захворювання може викликатися CMV та HHV6 типу. Також встановлено, що ІМ може бути зумовлений не лише одним типом герпесу, а й вірусними асоціаціями.

З метою детального вивчення факторів, які сприяють важкості перебігу ІМ у дітей, досліджено мікробний пейзаж слизових оболонок піднебінних мигдаликів, з подальшим визначенням чутливості виділеної мікрофлори до сучасного арсеналу антибактерійних та антисептичних засобів. З'ясовано, що

серед обтяжуючих чинників розвитку тяжкого перебігу ІМ є зміни мікробного пейзажу слизових оболонок піднебінних мигдаликів, які потенціюють розвиток бактерійного тонзиліту. Дисбіотичні порушення характеризуються збільшенням питомої частки як Гр.(+) (*Str. pyogenes*, *S.aureus* та *S. epidermidis*), так і Гр.(-) (*Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*) мікроорганізмів з високою щільністю колонізації. В результаті проведеного дослідження виявлено високу чутливість всіх мікроорганізмів до антисептика декаметоксину, включення якого в комплексне лікування дітей хворих на ІМ дало позитивні клініко-лабораторні результати, що проявлялися у скорочені тривалості гіпертермії, явищ тонзиліту та терміну стаціонарного лікування.

Вперше у дітей різного віку зmono- та асоційованими формами ІМ проведено комплексне дослідження стану місцевого імунітету за даними показників лактоферину,  $\alpha$ -інтерферон-І, ФНП- $\alpha$ , Ig A та sIg A в орофарингеальному секреті. Встановлено, що одним із критеріїв важкості перебігу ІМ у дітей є підвищення у 5 разів лактоферину і вдвічі  $\alpha$ -інтерферону-І. Ці рівні залишалися вищими норми у хворих після завершення лікування при знижених показниках ФНП- $\alpha$  (1,89 [1,57-2,21] пг/мл) та нормальному рівні Ig A (0,12 [0,06-0,18] г/л) та sIg A (0,27[0,23-0,31]) в ротовій рідині. Отримані результати свідчать про затяжний перебіг захворювання та можливий розвиток хронізації процесу у пацієнтів.

**Практичне значення роботи.** Сучасні методи діагностики, такі як ІФА та ПЛР дають можливість чітко підтвердити етіологію ІМ у дітей. Вивчені особливості клінічних проявів захворювання, в залежності від етіологічного чинника та віку хворих дітей, дозволяють вчасно встановити діагноз ІМ та призначати відповідне лікування.

Проведений моніторинг чутливості виділених мікроорганізмів різного ступеня патогенності до антибактерійних середників дозволяє вчасно призначити раціональний антибіотик у разі розвитку бактерійного тонзиліту.

Обґрунтовано доцільність вивчення в орофарингеальній рідині лактоферрину, а-інтерферону-І, ФНП-а, Ig A та sIg A як тестів індикації розладів локального гомеостазу при ІМ для визначення ступеня тяжкості та прогнозування перебігу хвороби.

Отримані клінічні та патогенетичні докази ефективності декаметоксину у лікуванні хворих на ІМ дозволили вдосконалити патогенетичну терапію захворювання що підтверджено деклараційним патентом України (№69854 UA, МПК A61K 31/14; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова – заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9. 18с.).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертація викладена на 183 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел: з них 101 кирилицею та 34 латиницею. Робота ілюстрована 53 таблицями та 19 рисунками.

**Анотація** написана правильно, державною – українською та іноземною – англійською мовами, відображає стан проблеми, яку автор вирішує у своїй науковій роботі. Висвітлені основні результати проведених наукових досліджень та перелік наукових публікацій, де вони відображені.

У **вступі** обґрунтована актуальність вибраної теми дослідження, чітко сформульовані мета та основні завдання, наукова новизна отриманих результатів, їх практичне значення, впровадження в навчальний процес та клінічну практику, особистий внесок здобувача, обсяг висвітлення основних положень дисертації на науково-практичних форумах та в належних фахових публікаціях.

В **огляді літератури**, що складається з 3-х підрозділів, послідовно викладені дані щодо етіології, клінічного перебігу та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей. Досліджено літературні дані щодо впливу бактерійної мікрофлори, яка колонізує поверхню піднебінних мигдаликів, на розвиток

клінічної симптоматики, особливостей перебігу та умов розвитку різних форм цієї інфекційної хвороби у дітей на сучасному етапі, а також підходи до лікування таких пацієнтів. При написанні цього розділу дисертація показала глибоке знання проблеми, вміння критично оцінювати та узагальнювати численні дані літератури.

У другому розділі дисертації наведено обсяг проведених досліджень у 110 хворих на інфекційний мононуклеоз дітей віком від 1 до 17 років, деталізовано застосовані методики. Дисертантом у своїй роботі використано сучасні методи діагностики - ІФА з метою ідентифікації етіологічного чинника, а також клінічні, біохімічні, імунологічні, молекулярно-генетичні та мікробіологічні методи діагностики. Заслуговує на увагу дослідження показників місцевого імунітету орофарингеальної зони у хворих на інфекційний мононуклеоз дітей, при якому застосували неінвазивний матеріал - ротову рідину, використовуючи метод радіальної імунодифузії в гелі. Методи дослідження сучасні, відповідають вимогам доказової медицини.

В цьому ж розділі наведено дані щодо вивчення преморбідного фону та впливу його на розвиток ІМ. Співставлення анамнестичних даних, включаючи наявність фонових патологічних процесів, перенесених захворювань та застосованого при них лікування, дало змогу автору проілюструвати обтяжуючий вплив несприятливого преморбідного фону на розвиток ІМ.

Методи статистичної обробки результатів проведених досліджень відповідають сучасним вимогам.

В наступному, третьому розділі власних досліджень детально висвітлено клініко-лабораторну характеристику ІМ в залежності від етіологічного чинника та віку дітей. Серед обстежених пацієнтів моно-форма мала місце у 80,9% (89 дітей), у 19,1% – асоційовані форми ІМ. Серед дітей, які мали моно-форму EBV виділений у 47 хворих (42,7%), у 29 дітей (26,4% випадків) етіологічний чинник – CMV, у 13 дітей (11,8%) – герпес 6 типу

(HHV6). Проаналізувавши асоційовані форми встановлено, що у 12 дітей (11,0%) IM обумовлений асоціацією вірусів EBV та HHV6, а у 9 дітей (8,2%) EBV поєднувався з CMV. Отже, в переважній більшості випадків етіологічним чинником IM виступав EBV.

IM найважче перебігав у дітей, які мали EBV інфекцію, а частота клінічних симптомів у хворих з CMV та HHV6 типу мала певну схожість.

Автор вказує, що незалежно від віку усі діти мали середній ступінь важкості, однак у дітей перших трьох років життя хвороба протікала важче. Так, у віковій групі від 1 до 3 років, які виділяли EBV у 75,0%, високі показники температури тіла констатовано переважно у хворих з лакунарним тонзилітом (85,0%) та значним збільшенням селезінки порівняно із збільшенням печінки. Натомість у хворих з CMV та HHV6 типу переважали субфебрильні показники температури, а зміни з боку мигдаликів характеризувалися катаральним тонзилітом. У дітей віком від 6 до 17 років IM автор відмічає менш виражену клінічну симптоматику, з перевагою субфебрильної температури тіла (54,4%), катаральною формою тонзиліту (53,8%), I ступенем гіпертрофії мигдаликів (61,1%) та в переважної більшості дітей не збільшеною печінкою (66,7%). При асоційованих формах IM переважав інтоксикаційний синдром.

**В четвертому розділі** висвітлено дані щодо мікробіоценозу слизової оболонки піднебінних мигдаликів та визначення чутливості виділених мікроорганізмів різного ступеня патогенності до широкого спектру антибактерійних (цефазоліну, цефуроксиму, цефтриаксону, цефотаксиму, цефепіму, ванкоміцину, кларитроміцину та азитроміцину) та антисептических засобів (цетилпіридінію хлориду, біглюконату хлоргексидину, фуразидину та декаметоксину).

Автором констатовано, що в патологічному процесі розвитку тонзиліту при IM чільне місце належить бактерійній флорі, включаючи стрептококову та стафілококову: *Str. pyogenes* (95,5%), *S.aureus* (29,1%) та *S. epidermidis* (55,4%). Підтверджено високу резистентність виділеної мікробної флори до

ряду антибіотиків та доведено їх високу чутливість до сучасного антисептика декаметоксину.

В п'ятому розділі висвітлено роль показників місцевого імунітету, таких як лактоферрин, а-інтерферон-I, секреторний та сироватковий імуноглобулін А, фактор некрозу пухлин-а у розвитку ІМ, визначених в орофарингеальному секреті. Автор переконливо аргументує, що зростання лактоферріну у 5 разів та а-інтерферон-I у 2 рази у порівнянні з показниками здорових дітей, свідчать про значний запальний процес на слизових оболонках ротової порожнини. Констатовані в межах норми рівні показників ФНП-а, Ig A та sIg A при госпіталізації та в динаміці хвороби відображають розлади локального імунітету і сприяють затяжному перебігу хвороби. Проведений автором аналіз результатів дослідження підтверджив зв'язок важкості клінічних проявів з імунодефіцитом, який розвивається на фоні вірусної контамінації.

В шостому розділі автор аргументує ефективність призначення, за численними параметрами (покращення загального стану хворих, скороченню тривалості лихоманки, тонзиліту, скорочення строків застосування антибактерійної та інфузійної терапії), місцевого антисептика декаметоксину у комплексному лікування дітей з ІМ. При застосуванні антисептика декаметоксину спостерігався прискорений регрес основних клінічних симптомів ІМ: зменшилась тривалість гіпертермії з  $8,21 \pm 0,24$  до  $4,13 \pm 0,18$  діб ( $p < 0,01$ ), проявів тонзиліту з  $8,12 \pm 0,43$  до  $3,15 \pm 0,12$  діб ( $p < 0,01$ ); скоротилася тривалість застосування симптоматичних засобів та термін стаціонарного лікування з  $10,23 \pm 0,51$  до  $6,98 \pm 0,45$  діб ( $p < 0,01$ ). Викладені дані ілюструють наведений клінічний випадок.

**Аналіз та узагальнення результатів досліджень** викладено у формі обговорення. Автор логічно обґрутує свої позиції стосовно результатів досліджень, відповідно до послідовних розділів роботи, з урахуванням ступеня співзвучності та відповідності їх з даними літератури, визначенням перспективних напрямків подальших досліджень.

Висновки дисертації логічні, аргументовані даними власних спостережень та цілеспрямовано проведених комплексних досліджень. Практичні рекомендації сформульовані чітко і заслуговують на впровадження.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць: 4 статті у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України, з них 1 – одноосібна; 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні, 5 – в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель. Автореферат відображає основні положення наукової праці, детально висвітлює наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи.

### **Зauważення щодо змісту та оформлення дисертації й автореферату, завершеності дисертації в цілому.**

Дисертаційна робота і автореферат написані українською літературною мовою. Автор чітко і логічно формулює викладені в них положення. Завдання визначені метою роботи виконані повністю. Автореферат відображає зміст дисертаційної роботи.

В ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли питання для дискусії:

1. Чи проводилися подібні наукові дослідження в Україні та за кордоном?

2. Чи відома Вам експрес-діагностика для виявлення етіологічних чинників інфекційного мононуклеозу?

3. Обґрунтуйте Ваш вибір щодо застосування в комплексному лікування ІМ антисептика декаметоксину в якості патогенетичного лікування?

## 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. 2013р. (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.

Професор кафедри

дитячих інфекційних хвороб

Львівського національного медичного

університету ім. Данила Галицького

доктор медичних наук, професор



Підпис

Засвідчує

І. Чеч-Чех І.І.

О.В.Прокопів

Старший інспектор  
відділу кадрів  
ЛНМУ ім. Данила Галицького