

Відгук

Офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, Головного лікаря ТОВ «Центр сімейної медицини УЛДЦ» **Бобрової Ірини Анатоліївни** на дисертаційну роботу Ключ Вікторії Юріївни «Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Актуальність проблеми.

Актуальність проблеми зумовлена зростанням захворюваності на Лайм-бореліоз / хворобу Лайма (ХЛ) в багатьох регіонах України, що є природними осередками та ареалами проживання іксодових кліщів – носіїв збудника ХЛ бактерії *Borrelia burgdorferi*. Інфікованість іксодових кліщів бореліями в деяких регіонах країни досягає 20%. Перші випадки захворювання людей на ХЛ в Україні були виявлені в 1994 р. На сьогоднішній день кількість випадків з підтвердженим діагнозом ХЛ невпинно зростає. Значну небезпеку складають особливості перебігу ХЛ, що проявляються в тенденціях до хронізації та періодичних рецидивів, супроводжуються широким спектром поліорганичних уражень багатьох органів і систем - шкіри, опорно-рухового апарату, серця, нервової системи та інших. Ураження нервової системи різної тяжкості зустрічаються приблизно у 40% пацієнтів і їм в дисертації приділяється особлива увага.

Тому **метою роботи** було: дослідити клініко-інструментальні особливості хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи та вдосконалити тактику їх лікування.

Згідно мети поставлено 5 задач дослідження.

Зв'язок роботи з науковими проблемами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано в рамках планових науково – дослідних робіт ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»: «Вивчення імунологічних механізмів персистенції та активації вірусів родини герпесу у хворих з ураженнями нервової системи та оптимізація імунотропної терапії», державна реєстрація № 0114V 000387, шифр 137 (2014-2016р.р.); «Особливості клінічного перебігу та імунопатогенезу уражень нервової системи при герпесвірусній інфекції та Лайм-

бореліозі, вдосконалення алгоритмів діагностики та лікування», державна реєстрація № 0114V 000387, шифр 148 (2017-2019 р.р.).

Наукова новизна:

- виявлено та досліджено поліморфізм уражень нервової системи у пацієнтів з хронічною формою ХЛ, в структурі якого переважали ураження ЦНС (83,0% пацієнтів). Крім того, у 33,9% хворих мала місце поява уражень опорно-рухової системи, у 22,3% серцево-судинної системи та у 9,8% ураженнями шкіри.

- Вперше в Україні у 112 пацієнтів з хронічною формою ХЛ з переважним ураженням нервової системи проведено дослідження біоелектричної активності головного мозку, у ході якого виявлено високу частоту дезорганізації основного альфа-ритму (біля 42,7%), що супроводжувалось міжкульковою асиметрією.

- Вперше в країні у хворих з хронічною ХЛ виявлено зв'язок між підвищеним рівнем аутоантитіл до білка S100, нейроспецифічної енолази, загального білка мієліну і загального мозкового антигену та ушкодженням нейронів і астроцитів.

- Вперше в Україні для діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з хронічною формою ХЛ з переважним ураженням нервової системи застосовано та доведено ефективність методу когнітивних викликаних потенціалів Р300 у вигляді зниження коркової активності мозку.

Практичне значення отриманих результатів:

- Хворим з підозрою на хронічну форму ХЛ доцільно проводити двоетапну серологічну діагностику – у якості скринінгового тесту ІФА з наступним підтвердженням Блот-Аналізом.

- Запропоновано до переліку інструментальних методів обстеження перед початком лікування, з метою оцінки характеру та рівня ураження нервової системи, включати методи комп'ютерної томографії, електроенцефалографії та викликаних когнітивних потенціалів Р300.

- Вдосконалена схема комплексної етіопатогенетичної лікувальної тактики. На початку лікувального процесу доцільно комбінувати цефалоспорини 3-го покоління з метронідазолом з доповненням лікувальної схеми імунокоригуючим засобом азоксимером бромідом та ноотропними препаратами (цитоколін, фінібут, пірацетам).

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність: Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського НАМН

України», Української військово-медичної академії, Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика на кафедрі інфекційних хвороб.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація оформлена на 184 сторінках і складається з: вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (містить 125 джерел, з них 77 латиницею) і додатків.

Робота ілюстрована 30 таблицями і 18 рисунками.

У **вступі** мета і завдання дослідження сформульовані чітко і конкретно.

В **«Огляді літератури» (розділ 1)** представлені сучасні уявлення про історію, етіологію, патогенез розвитку, клініку та стадії хвороби Лайма (ХЛ). Розділ складається з 4 підрозділів. Особливу увагу дисертант присвятив клінічним особливостям ураження нервової системи при ХЛ (підрозділ 1.3.). Однак, цей підрозділ містить 4 глави, дві з яких – 1.3.1. та 1.3.4. займають по половині сторінки (С.33 та С.38). На мою думку, таке подрібнення не доцільне і треба деякі глави об'єднати.

Розділ 2 Матеріали і методи дослідження. В підрозділі 2.1 наведена загальна характеристика дослідження, а в підрозділі 2.2. - загальна характеристика обстежених хворих та досліджуваних груп. Серед пацієнтів було виділено 112 осіб з ознаками бореліозного процесу у віці від 20 р. до 77 р., вони розподілені на дві групи: у першу групу увійшли 69 хворих, які мали гостру еритематозну стадію захворювання; до пацієнтів другої групи увійшли 43 пацієнта, у яких хронічна форма ХЛ була верифікована вперше в ході серологічного скринінгу (первинна-хронічна форма). Контрольну групу сформовано з 40 практично здорових людей.

Підрозділ 2.3. стосується поліморфізму органних уражень на пізніх стадіях ХЛ.

В підрозділі 2.4. надана характеристика використаних клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження у пацієнтів з ХЛ. Він складається з 5 глав, особливу увагу привернула глава 2.4.5., присвячена менш відомому дослідженню когнітивних викликаних потенціалів головного мозку – Р300. Їх реєстрація здійснювалась на 24-канальному електроенцефалографі «Brain Test» (Україна). Дана методика базувалась на подачі у довільній послідовності серії 2 слухових стимулів з різними параметрами (незначимі і значимі), на які пацієнт повинен був реагувати.

Наприкінці розділу дисертант наводить статистичні методи, що були застосовані під час аналізу отриманих даних. Застосовувались: критерій Шапіро-Вілка, Стюдента, метод кутового перетворення Фішера, тест Вілкоксона та

Манна-Уїтні, метод Кокрена, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та інші.

Розділ 3 присвячений клінічним особливостям ураження нервової системи у 112 пацієнтів з хворобою Лайма. Переважали ураження ЦНС (близько 83%) у вигляді: енцефаломієлопатії, диенцефального синдрому та розсіяного енцефаломієліту. Ураження периферичної нервової системи було виявлено у 78,5% пацієнтів. Виявлений відсоток уражень нервової системи та особливості їх поліморфізму відрізняються від результатів інших дослідників, що автор пояснює епідеміологічними особливостями регіону

Особливий інтерес має дослідження випадків одночасних уражень нервової системи та інших органів і систем: патологічні зміни з боку опорно-рухового апарату фіксувались у 33,9%, серцево-судинної системи у 22,3% та шкіри у 9,8% випадків.

Розділ 4 висвітлює поліморфізм системних уражень у пацієнтів з ХЛ. Аналіз особливостей уражень опорно-рухового апарату виявив суттєве переважання артралгій та змін в периартикулярних тканинах над справжнім артритом, який був підтверджений лише у 1 пацієнта. Тут слід врахувати, що вік обстежених становив від 20 р. до 77 р., а патологія суглобів після 40 р. фіксується у більшій половині населення планети. Виникає питання: який вік цих пацієнтів і наскільки ці артралгії пов'язані саме з ХЛ?

Що стосується уражень серцево-судинної системи, то також переважали суб'єктивні відчуття - болі в області серця, відчуття перебоїв, що не завжди підтверджувалось даними ЕКГ.

Пізні ознаки уражень шкіри спостерігались лише у 11 пацієнтів (9,8%) з 112, переважно у вигляді хронічної кільцевої еритеми.

Розділ 5 «Спеціальні дослідження у пацієнтів з ХЛ».

Для встановлення характеру та рівня ураження нервової системи при хронічній ХЛ було проведено імунологічне дослідження крові та нейроспецифічних білків, дослідження спинномозкової рідини (СМР) та комплекс інструментальних методів дослідження нервової системи (МРТ головного мозку, електроенцефалографія /ЕЕГ, дослідження сигналів викликаних когнітивних потенціалів) у пацієнтів з ХЛ.

Під час аналізу імунологічних показників крові були виявлені статистично достовірні відмінності у порівнянні з контрольною групою: зниження імунорегуляторного індексу, підвищення В-лімфоцитів, фагоцитарного числа та рівня IgG, що є проявом довготривалої персистенції збудника.

Виявлене у ході дослідження достовірне підвищення рівня аутоантитіл до ряду нейроспецифічних білків - до білка S100, специфічної енолази, загального білка мієліну і загального мозкового антигену та ушкодженням нейронів і астроцитів свідчить про раннє залучення до патологічного процесу нервової та імунної систем.

Пацієнтам проводилось дослідження СМР, у ході якого встановлена низька чутливість цього методу.

В ході аналізу МРТ-дослідження було зафіксовано: вогнищеве ураження головного мозку різної локалізації мали 38,1%, а явища арахноїдиту 68,3%.

Результати проведення ЕЕГ обґрунтовано свідчать, що патологічний процес при хронічній ХЛ може мати як вогнищевий, так і дифузний характер із залученням глибинних структур мозку і кори. Біоелектрична активність посилювалась під час проведення гіпервентиляційної проби.

Визначені у ході дослідження показники Р300 переконливо вказують на зниження коркової активності серед пацієнтів з хронічною ХЛ.

Розділ 6 присвячений комплексній етіопатогенетичній терапії у пацієнтів з ураженням нервової системи при хворобі Лайма.

В ході проведеного дослідження було вдосконалено комплексну етіопатогенетичну терапію. Запропонована лікувальна тактика розроблялась з урахуванням виявлених особливостей перебігу хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи. На початку лікувального процесу доцільно комбінувати цефалоспорины 3-го покоління з метронідазолом з доповненням лікувальної схеми імунокоригуючим засобом азоксимером бромідом та ноотропними препаратами (цитоколін, фінібут, пірацетам).

Хронічний характер і поліморфізм процесу та здатність борелій проникати через гемо-енцефалічний бар'єр є факторами, що зумовлюють застосування цефалоспоринів 3-го покоління (цефалперазон з інгібітором В-лактамаз), який є препаратом 1 лінії) та метронідазолу, що широко застосовується при лікуванні спирохетних інфекцій. Про позитивну динаміку та ефективність комплексної етіотропної терапії переконливо свідчили: нівелювання скарг та нормалізація неврологічного статусу, зниження титрів антитіл в ІФА та зменшення кількості специфічних білків при обстеженні методом БлотАналізу. Окремо відзначене досить добре перенесення пацієнтами розробленого лікування.

У розділі «Узагальнення результатів досліджень» автор з залученням вітчизняних і закордонних джерел узагальнює та аналізує власні спостереження. Розділ написаний цікаво, показує гарну підготовку автора, його високу ерудицію.

Висновки (6 штук) у чіткій формі відбивають результати проведених досліджень, новизну і практичну значущість отриманих результатів.

Практична значимість роботи (3 пункти) складається з оптимізації діагностичних критеріїв для встановлення діагнозу ХЛ (анкетування, епіданамнез, виявлення поліморфізму уражень + плюс ІФА, а надалі БлотАналіз). Для оцінки характеру та рівня ураження нервової системи пацієнтам з хронічною формою ХЛ рекомендовано включати в програму обстеження:

дослідження крові на нейроспецифічні антитіла, електроенцефалографію, дослідження сигналів викликаних когнітивних потенціалів P300.

Крім того, вдосконалена схема комплексної етіопатогенетичної лікувальної тактики. На початку лікувального процесу доцільно комбінувати цефалоспорини 3-го покоління з метронідазолом з доповненням лікувальної схеми імунокоригуючим засобом азоксимером бромідом та ноотропними препаратами (цитоколін, фінібут, пірацетам).

Список літературних джерел містить: 125 джерел, з них – 77 латиницею.

Дисертація має 9 додатків.

Дисертація написана гарною українською мовою, практично без помилок, оздоблена демонстративними клінічними прикладами з власної практики автора.

Всі результати гарно статистично оброблені з застосуванням усіх найсучасніших критеріїв, показників і методів.

Таким чином, мета роботи досягнута, а головні питання, які підлягали вирішенню, розкриті в повному обсязі. Всі положення і висновки дисертації, відповідають результатам проведених автором досліджень, викладені чітко, конкретно.

Автореферат повністю висвітлює зміст дисертаційного дослідження та повторює текст дисертації у скороченому вигляді.

Апробація результатів роботи

Матеріали дисертації були повідомлені і обговорювались на Всеукраїнській науково-практичній конференції (НПК) інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці сімейної медицини» (15-16 травня 2014 р., м.Чернігів); НПК «Інфекційні хвороби у ХХІ сторіччі...» в рамках 5-го Міжнародного медичного форуму (16 жовтня 2014 р., м.Київ); Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (5-17 квітня 2015 р., м.Київ); ІХ з'їзді інфекціоністів України; НПК «Інфекційні хвороби сучасності» (15-16 жовтня 2015 р., м.Київ) та інших медичних заходах (усього – на 14 НПК, симпозіумах і конгресах).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 21 друковану працю. У тому числі: 8 статей у наукових фахових виданнях, що внесені до Переліку ДАК України, 4 з яких – у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних систем.

Після проведення рецензування виникли запитання в порядку дискусії:

1. Які клініко-лабораторні та інструментальні відмінності Ви зареєстрували у пацієнтів 1-ої (гостра ХЛ) та 2-ої (хронічна ХЛ) досліджуваних груп?
2. Яка кількість позитивних БЕНДІВ в Блот-Аналізі по IgM та окремо IgG та які саме БЕНДИ і білки мають переконливу діагностичну цінність для діагностики Лайм-бореліозу?

ЗАУВАЖЕННЯ ДО ДИСЕРТАЦІЇ

Більш детально охарактеризувати результати ІФА і Блот-Аналізу у обстежених пацієнтів на ХЛ.

Під час трактовки проявів ХЛ з боку опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи вказувати і враховувати вік хворих і більш переконливо довести зв'язок цих проявів саме з бореліозною інфекцією.

Зроблені зауваження не знижують вагу і практичну цінність роботи. Особливу вагу має комплексний підхід до проблеми хвороби Лайма з застосуванням цілої низки додаткових імунологічних, автоімунних і інструментальних досліджень, деякі з яких проводились в Україні вперше при даній патології.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Вікторії Юріївни Ключ «Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби присвячена актуальній проблемі і висвітлює нові аспекти патогенезу бореліозної інфекції, удосконалює його діагностику, етіотропну та патогенетичну терапію.

За об'ємом та рівнем проведених досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Ключ В.Ю. «Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування» відповідає вимогам пп. 9, 10 Постанови Кабінету Міністрів

України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами внесеними згідно з Постановою КМ України № 656 від 19.08.2015 р.) «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю: 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник, головний лікар
ТОВ «Центр сімейної медицини УЛДЦ»,

І.А.Боброва.

*Директор ТОВ «Центр
сімейної медицини
УЛДЦ»*



Шевчук В.Б.

*Відзнак надійшов по спецреєстрі
Д 26.614.01 28.09.18.
Головний спеціаліст Спецреєстру
н.м.м. (Т.П. Маринюк)*

