

Відгук

Офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри військової терапії **Трихліба Володимира Івановича** 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 роботи. Останнім часом в багатьох регіонах України фіксується суттєве зростання захворюваності на хворобу Лайма (ХЛ). Розповсюдження цього захворювання спостерігається переважно в географічних зонах, що є природними осередками та ареалами проживання іксодових кліщів, які є носіями збудника ХЛ – бактерії *Borrelia burgdorferi*.

Початок ґрунтовних досліджень ХЛ пов'язують з роботою W. Burgdorfer, 1982р., який вперше виділив збудника хвороби. Незважаючи на досить тривалий період вивчення цього захворювання особливих успіхів в його лікуванні досягнуто не було, що пояснюється особливостями перебігу ХЛ, які проявляються в тенденціях хронізації, періодичних рецидивів та супроводжуються широким спектром поліорганичних уражень багатьох органів і систем (шкіра, опорно-руховий апарат, серце та ін.). Ще однією важливою особливістю клінічної картини ХЛ є поява у значного відсотка пацієнтів (біля 40%) різного рівня тяжкості уражень нервової системи, які також мають багатий поліморфізм проявів, що в свою чергу часто обумовлює складнощі діагностування цього захворювання та застосування адекватної терапії.

У вітчизняній медичній практиці присутні поодинокі дослідження окремих форм ХЛ присвячені дослідженню особливостей епідеміології, виявленню механізмів хронізації, особливостей та ризиків несприятливого перебігу. У той же час залишаються недостатньо вивченими питання діагностики та регіональних клініко-патогенетичних особливостей хронічних форм ХЛ, що є необхідною складовою вчасного та раціонального лікування, зменшення тривалості тимчасової непрацездатності, а також інвалідизації населення. Таким чином, дисертаційна робота Ключ Вікторії Юріївни «Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування» є своєчасною та актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Ключ В.Ю. «Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним

ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування» виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»: «Вивчення імунологічних механізмів персистенції та активізації вірусів родини герпесу у хворих з ураженнями нервової системи, а також 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.).

Новизна, теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Новизна отриманих у ході проведеного дослідження результатів полягає в наступному.

Вперше проведено дослідження комплексу клініко-патогенетичних особливостей хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи з використанням об'єктивних та функціональних методів дослідження (комп'ютерна електроенцефалографія, метод «викликаних когнітивних потенціалів», магнітно-резонансна томографія головного мозку та ін.).

Виявлено та досліджено поліморфізм уражень нервової системи у пацієнтів з хронічною формою ХЛ, в структурі якого переважали ураження ЦНС (83,0% пацієнтів). Зафіксовані особливості клінічного перебігу хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи, що проявлялись у 33,9 % появою уражень опорно-рухової системи, у 22,3% – серцево-судинної системи та у 9,8% – ураженнями шкіри.

Вперше в Україні у 112 пацієнтів з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи проведено дослідження біоелектричної активності головного мозку, досліджено динаміку імунної відповіді на хронічній стадії. Показано, що характерним для цієї форми захворювання є підвищення рівня В-лімфоцитів, імуноглобуліну G та фагоцитарного числа.

У ході проведеного дослідження у хворих з хронічною ХЛ виявлено зв'язок між підвищеним рівнем ААТ (аутоантитіл) до білка S100, НСЕ (нейроспецифічною енолазою), ЗБМ (загальним білком мієліну) і ЗМАГ (загальним мозковим антигеном) та ушкодженнями нейронів, астроцитів і олігодендроцитів, що свідчить про раннє залучення до патологічного процесу нервової та імунної систем.

Вперше в Україні для діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з хронічними формами ХЛ з переважним ураженням нервової системи застосовано та доведено ефективність методу когнітивних викликаних

потенціалів P300.

Вдосконалено комплексну етіопатогенетичну терапію та оцінено її ефективність.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність Центру інфекційних ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Української військово-медичної академії, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедри інфекційних хвороб.

Слід відзначити, що результати дисертаційного дослідження апробовані в повному обсязі. Основні матеріали дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях, в тому числі із міжнародною участю: Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці сімейної медицини» (15-16 травня 2014р., м. Чернігів); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби у XXI сторіччі: нові досягнення в епідеміології, діагностиці, лікуванні, профілактиці» в рамках V Міжнародного медичного форуму (16 жовтня 2014р., м. Київ); Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (5-17 квітня 2015р. м. Київ), Всеукраїнській науково-практичній конференції та пленумі Асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти» (27-28 травня 2015р., м. Суми), ІХ з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (7-9 жовтня 2015р., м. Тернопіль); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (15-16 жовтня 2015р., м. Київ), науково-практичній конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (7-8 квітня 2016 р., м. Київ), Конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» (31 березня-1 квітня 2016р., м. Київ), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (29-30 вересня 2016р., м. Вінниця), науково-практичній конференції, присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (12-13 жовтня 2016р., м. Київ), VI Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (25-27 квітня 2017р., м. Київ),

Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (5-6 жовтня 2017р., м. Житомир), Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України (23 березня 2018р., м. Київ), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (12-13 квітня 2018р., м. Київ).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота оформлена на 184 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (125 джерел, 77 з них – латиницею) і додатків. Дисертацію ілюстровано 30 таблицями, 18 рисунками.

У ході аналізу розділів дисертаційної роботи Ключ В.Ю. «Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування» встановлено наступне:

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

Розділ I. Огляд літератури відображає основні напрямки досліджень проблеми, що вивчається. В ньому висвітленні історичний аспект дослідження ХЛ, сучасні уявлення про епідеміологію, особливості патогенезу та клінічних особливостей поліорганичних уражень на різних стадіях ХЛ, детально розглянуто клініко-епідеміологічні та лабораторні методи діагностики ХЛ. Окремим розділом автор наводить огляд сучасних підходів до лікування та профілактики ХЛ. В кінці огляду дисертант обґрунтовано робить висновок про недосконалість діагностичних процедур та лікувальних методик хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи та необхідність подальших досліджень.

У другому розділі «Матеріали та методи досліджень» визначені напрямки досліджень, об'єми обстежень та загальна характеристика обстежених осіб.

У ході проведеного дослідження було обстежено 553 пацієнта. Серед цих пацієнтів було виділено групу хворих (112 чоловік), у яких або було запідозрено, або були ознаки бореліозного процесу, або був попередньо встановлений діагноз «хвороба Лайма». Контрольну групу сформовано з 40 практично здорових людей (чоловіків – 10, жінок – 30). Основна та

контрольна групи були співставлені за статеві-віковими ознаками, характером трудової діяльності, побуту, рівнем освіти та сімейного стану.

Обстеження та лікування хворих проводилось на клінічній базі «ДУ ІЕІХ НАМНУ» у Центрі інфекційних уражень нервової системи м. Київ.

В окремих параграфах розділу II надана загальна характеристика хворих з вторинно-хронічною та первинно-хронічною формою ХЛ, проведено аналіз, встановлено частоту органних уражень при хронічній ХЛ, описано клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження, які проводилися пацієнтам з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи. Методи статистичної обробки застосовані коректно, відповідно до поставлених задач.

Третій розділ присвячений клінічним особливостям ураження нервової системи у 112 пацієнтів з хворобою Лайма. У ході проведеного дослідження автор встановила факт переважання уражень ЦНС (близько 83%) у вигляді: енцефаломієлопатії, дієнцефального синдрому та розсіяного енцефаломієліту. Ураження периферичної нервової системи було виявлено у 78,5% пацієнтів.

Статистично значущі відмінності в об'єктивних ознаках серед пацієнтів групи I та групи II були відсутні, що вказує на однорідність патологічного процесу в обох групах.

Четвертий розділ присвячений дослідженню поліморфних проявів системних уражень у пацієнтів з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи. У ході клінічних обстежень найбільш часто серед пацієнтів обох груп з ХЛ одночасно з ознаками ураження нервової системи фіксувалися патологічні зміни з боку опорно-рухового апарату (33,9%, 38 випадків), серцево-судинної системи (22,3%, 25 випадків) та шкіри (9,8%, 11 випадків).

П'ятий розділ присвячено аналізу результатів комплексу спеціальних методів дослідження, що застосовувались для верифікації діагнозу, в який увійшли клінічні імунограми, нейроімунологічні показники крові, серологічні показники ліквору, результати проведеної комп'ютерної ЕЕГ із застосуванням методу «когнітивних викликаних потенціалів» та магнітно-резонансного дослідження головного мозку.

Під час дослідження імунної відповіді у пацієнтів з хронічною ХЛ виявлено ряд показників, значення яких були вищими ніж в контрольній групі в середньому на: імунологічний індекс – 0,68%; В-лімфоцити – 7,1%; фагоцитарне число –5, рівень імуноглобуліну класу G – 2,9 г/л.

Встановлено, що на хронічних стадіях ХЛ, загально-клінічний аналіз спинно-мозкової рідини не завжди в повній мірі відображає характер чи

наявність патологічного процесу в ЦНС. Серологічне обстеження ліквору до *Borrellia s.s.* методом ІФА також не забезпечило достовірного встановлення етіологічного фактору захворювання.

Результатом дослідження результатів МРТ стало виявлення 34 випадків (38,1%) вогнищевих уражень головного мозку різної локалізації, 56 випадків (62,3%) розширення підпаутинних та субарахноїдальних просторів та 6 випадків (5,4%) ознак кіст головного мозку.

Дослідження біоелектричної активності головного мозку виявило, що патологічний процес при хронічній ХЛ може нести як вогнищевий, так і дифузний характер із залученням глибинних структур мозку та кори.

Дослідження коркової активності мозку у пацієнтів з хронічною ХЛ проводилось методом когнітивних ВП Р300. Виявлено у порівнянні з контрольною групою достовірно ($p < 0,05$) збільшення латентного періоду, яке супроводжувалось зменшенням амплітуди Р300, що підтверджує зниження коркової активності. Це в свою чергу дозволяє пояснити високу частоту скарг у пацієнтів з ХЛ на погіршення пам'яті.

У шостому розділі «Комплексна етіопатогенетична терапія у пацієнтів з ураженням нервової системи при хронічній хворобі Лайма» запропоновано вдосконалену схему комплексної етіопатогенетичної терапії.

Аналіз клінічного досвіду лікування хронічних форм ХЛ доводить, що застосування лише етіотропної терапії часто не забезпечує повноцінного одужання, оскільки наявні системні порушення у таких пацієнтів є наслідками включення більш тяжких патогенетичних механізмів. Тому автором було вдосконалено та апробовано схему лікування ХЛ, що поєднувала елементи комплексної етіотропної та патогенетичної терапії. Результати проведених клінічних досліджень підтверджують високий рівень елімінації організму від борелій та відновлення структурних і функціональних характеристик нервової системи при хронічному перебігу захворювання.

Оцінка ефективності комплексної етіопатогенетичної терапії здійснювалась автором із застосуванням наступних основних критеріїв: клінічних (зменшення кількості скарг та регрес неврологічної симптоматики); інструментальних (позитивна динаміка показників ЕЕГ, викликаних когнітивних потенціалів Р300); лабораторних (зниження показників ІФА та БлотАналізу до борелій, зменшення деяких показників імунограми та нейроспецифічних антитіл). Тривалість катанамнезу склала 24 місяці.

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 обґрунтовані, змістовні, сформульовані чітко та відображають суть роботи.

Таким чином, провівши аналіз основної частини дисертації, можемо дійти висновку, що мета дисертаційної роботи в ході виконання дослідження була досягнута, а дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею. У тексті автореферату відображено основні наукові положення, зміст, результати та висновки здійсненого здобувачем дисертаційного дослідження. Ознайомившись із текстом автореферату дисертації, можна стверджувати, що за структурою та змістом він відповідає вимогам, що ставляться до даного виду робіт. Зміст автореферату та основні положення дисертації є ідентичними.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукова робота, із них 8 - у наукових фахових виданнях України.

Таке представлення результатів наукової роботи є достатнім. У публікаціях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи. Робота та автореферат оформлені згідно вимог, що висувуються до клінічних дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Результати роботи наведені в повному обсязі та статистично вірогідні.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Позитивно оцінюючи здобутки дисертанта, вважаємо за необхідне зазначити наступні дискусійні положення та зауваження до поданої дисертаційної роботи:

- в поодиноких випадках зустрічаються описки, повторення та невдалі стилістичні вирази;
- таблиці великого розміру розміщені у тексті, в наступному, при підготовці, повинні бути винесені у додатки;

Вказані зауваження та побажання не зменшують значимість наукової праці. У ході аналізу представлених наукових положень виник ряд запитань, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Яке лікування проводилось хворим із ураженням суглобів, серця?
2. В який термін частіше розвивались неврологічні ускладнення при хворобі Лайма?

3. Як часто реєструвались хибно-позитивні результати серологічних досліджень у хворих із неврологічними проявами (менінгоенцефаліту, поліневрити)?

Результати дисертаційного дослідження викладено логічно та послідовно з ілюстраціям фотографіями та рисунками, робота оформлена стилістично грамотно, читається з інтересом.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація на тему: Вікторії Юріївни Клюс «Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування» є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора Руденко А.О.

Отримані результати наукового дослідження, представлені наукові положення і практичні рекомендації дозволяють на сучасному методичному рівні вирішувати актуальну науково-практичну задачу, яка відповідає спеціальності 14.01.13 – інфекційні хвороби, і полягає в дослідженні клінічних особливостей перебігу, застосуванні сучасних лабораторно-інструментальних методів діагностики, розробці та вивченні ефективності лікувальної тактики хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи, є закінченим науковим дослідженням, а також має важливе значення в практичній медицині.

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

Відгука надіслана 05.10.18
№ 26.614. Д.К.М.Ч.Р.Д.Р.

Офіційний опонент, професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії МО України, доктор медичних наук, доцент



В.І. Трихліб

О.В. ПРУТ