

ВІДГУК

рецензента, професора, доктора медичних наук, Насонової Тетяни Іванівни на дисертацію Малиш Тетяни Юріївни «Прогностичне значення та особливості когнітивних розладів у хворих з Лайм бореліозом» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність теми дисертації пов'язана з інтересом до проблеми хвороби Лайм-бореліозу, тенденції до щорічного зростання захворюваності у багатьох країнах світу. Ураження нервової системи при Лайм-бореліозі привертає увагу багатьох науковців. Останнім часом існує консенсус, що нейробореліоз асоціюється з порушеннями у когнітивній та емоційній сфері (депресія, тривога), що вважаються одними з найголовніших чинників втрати працездатності, зниження якості життя та падінням рівня соціального функціонування. Однак, на сьогодні дані про частоту та ступінь вираженості цих розладів у пацієнтів із Лайм-бореліозом є нечисельними та суперечливими, а в українській популяції взагалі не вивченими.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертація Малиш Тетяни Юріївни «Прогностичне значення та особливості когнітивних розладів у хворих з Лайм бореліозом» виконана у відповідності з індивідуальним планом аспіранта.

Особистий внесок здобувача.

Автором одноосібно проведено пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження та розроблено його методологію. Одноосібно виконано дослідження та аналіз

медичної документації, формування та обробку відповідних даних, проведено відбір та обстеження пацієнтів. Самостійно виконано статистико-математичну обробку, описання та наочне представлення отриманих результатів дослідження, сформульовані усі положення та висновки дисертаційної роботи, оформлені відповідні публікації.

Новизна досліджень та одержаних результатів:

- вперше визначені фактори ризику розвитку когнітивної дисфункції та доведено наявність достовірного зв'язку між наявністю клінічно виражених психоемоційних розладів із нейробореліозом та Лайм-артритом, а також втоми різного ступеня тяжкості з Лайм-артритом;

- проаналізовано поширеність і ступінь вираженості когнітивних у хворих на Лайм-бореліоз в залежності від клінічних характеристик захворювання;

- доведено, що якість життя хворих із Лайм-бореліозом знижена в порівнянні із здоровими респондентами, як за рахунок фізичного компонента здоров'я, так і соціального функціонування й життєвої активності;

- з'ясовано, що на фізичний компонент якості життя в найбільшій мірі впливають втома, наявність Лайм-артриту, ураження декількох органів, вік, тривалість захворювання, меншою мірою – когнітивні розлади та депресія. Зменшення психологічного компоненту здоров'я асоціюється з наявністю нейробореліозу, когнітивних порушень, депресії, тривоги, втоми та пізньою стадією захворювання;

- виявлено, що у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків страждають фізичний стан здоров'я та соціальні функції.

Практичне значення результатів дослідження.

Когнітивні і психоемоційні порушення при Лайм-бореліозі потребують проведення когнітивної реабілітації, як важливої складової покращення якості життя цих хворих.

Проведене дослідження продемонструвало необхідність впровадження оцінки показників якості життя у хворих на Лайм-бореліоз у клінічну практику, та доцільність розробки рекомендацій щодо корекції модифікованих факторів (втома, когнітивні розлади, депресія, тривога), поліпшення фізичного компонента здоров'я, соціального функціонування, життєвої активності та їх впровадження в клінічну практику.

Отримані в науковій роботі результати використовуються у навчальному процесі кафедри неврології, анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та неврологічних клініках.

Виявлені предиктори негативної динаміки якості життя хворих із Лайм-бореліозом являються підґрунтям для корекції модифікованих факторів, поліпшення фізичного компонента здоров'я, соціального функціонування, життєвої активності.

Загальна характеристика змісту і структури дисертації.

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Робота включає наступні розділи: анотація, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, присвячений аналізу новітніх літературних даних проблеми, методи і матеріали дослідження, 3 розділа результатів власних оригінальних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, розділ використаних у дисертації джерел (містить 212 посилань на першоджерела), додатки.

В анотації стисло і послідовно викладені актуальність теми, основні результати роботи та розроблені наукові положення.

Вступ написаний за традиційною схемою. В ньому продемонстрована актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, структура та обсяг роботи. Показано, що проблема ураження нервової системи при Лайм-бореліозі потребує подальшої систематизації клініко-неврологічних і нейровізуалізаційних проявів захворювання, пошуку закономірностей розвитку когнітивних і психоемоційних порушень, встановлення їх клінічних особливостей та взаємозв'язку з характеристиками Лайм-бореліозу. Це і сформувало мету та завдання дослідження.

У 1 розділі – огляд літератури «Клініко-неврологічні особливості різних форм перебігу Лайм – бореліозу» здобувач демонструє глибоке знання проблеми. Описує клініко-епідеміологічні та етіопатогенетичні особливості Лайм бореліозу. Лайм бореліоз – це інфекційне захворювання, зумовлене присмоктуванням іксодових кліщів, уражених бактерією *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), є мультисистемним захворювання, що вражає шкіру, суглоби, серце, в рідкісних випадках – очі та регулярно-нервову систему. Автор описує стадії захворювання.

В підрозділах «Синтропічне ураження нервової системи у хворих на Лайм бореліоз», «Ураження центральної нервової системи в гострий та хронічний період Лайм бореліозу» та «Ураження периферичної нервової системи в гострий і хронічний період Лайм бореліозу» здобувач показує, що в деяких випадках Лайм-бореліоз призводить до цереброваскулярних ускладнень та ураження периферичної нервової системи. Найбільш поширеними цереброваскулярними

захворюваннями при Лайм-бореліозі являються ішемічний інсульт, ТІА, церебральний васкуліт, енцефалопатія.

В підрозділах «Сучасні методи діагностики Лайм бореліозу» та «Профілактика та лікувальні стратегії у хворих на нейробореліоз» автор показує необхідність проведення клінічного та лабораторного обстеження пацієнта при підозрі на бореліоз та профілактичні заходи щодо уникнення захворювання. .

Базуючись на аналізі 212 публікацій, більшість з яких за останні роки, дисертантка показує сучасне розуміння патогенезу формування розладів при бореліозі. Розділ написаний гарною літературною мовою. Принципових зауважень немає.

2 розділ «Матеріали і методи дослідження» . Дослідження виконано базі Центру інфекційних уражень нервової системи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського Національної Академії медичних наук України» протягом 2014-2022. Протягом дослідження враховували і застосовували етичні принципи Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.) та “Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини”.

В розділі надана характеристика клінічного матеріалу, описана обстежена група пацієнтів. Для лабораторної верифікації діагнозу Лайм-бореліозу проводили двоетапне серологічне дослідження. Окрім визначення антитіл класів IgM та IgG до борелій, також проведено дослідження ліквору на специфічні антитіла до борелій. Верифікацію діагнозу Лайм-бореліозу проводили згідно з рекомендаціями Центру контролю та профілактики хвороб США (CDC), яка передбачає двоетапну схему обстеження.

Автор застосовувала сучасні методи дослідження: МРТ головного та спинного мозку, сучасні шкали (Коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State examination – MMSE), Монреальську шкалу оцінки когнітивних

функцій (*Montreal Cognitive Assessment – MoCA*), Госпітальну шкалу тривоги та депресії, шкалу тяжкості втоми (*Fatigue Severity Scale – FSS*). Для оцінки якості життя учасники дослідження заповнювали опитувальник – Коротка версія Опитувальника здоров'я.

В кінці розділа наведений перелік статистичних методів, що застосовувався при обрахунках отриманих даних з обґрунтуванням їх використання.

Розділ містить достатньо таблиць з примітками.

Розділ 3. «Характеристика когнітивного статусу та функціональних порушень у пацієнтів з Лайм-бореліозом». Автор описує перші симптоми, що виникали у пацієнтів та ознаки хронізації процесу. Наведені дані МРТ характеристик, які були виявлені у пацієнтів, особливості когнітивних і функціональних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом. У пацієнтів з Лайм-бореліозом визначались когнітивні розлади, тривожні та депресивні порушення і симптоми втоми. Пацієнти з Лайм бореліозом в порівнянні із здоровими респондентами, демонстрували порушення концентрації уваги, короткострокової пам'яті, виконавчих навичок та абстрактного мислення.

В розділі достатньо таблиць і графіків. В кінці розділу є коротке узагальнення.

Розділ 4. «Вивчення поширеності, ступеня вираженості та особливостей когнітивних і психоемоційних розладів у хворих із Лайм бореліозом в залежності від клінічних характеристик захворювання».

За результатами проведеного дослідження когнітивних і психо-емоційних розладів у хворих із Лайм-бореліозом в залежності від клінічних особливостей захворювання встановлено, що пізня стадія Лайм-бореліозу, нейробореліоз та Лайм-кардит достовірно асоційовані з когнітивною дисфункцією. Також отримано дані, що вказують на зв'язок між наявністю клінічно виражених психоемоційних розладів з нейробореліозом та Лайм-артритом, а також втоми

різного ступеня тяжкості з Лайм артритом. Крім того, виявлено, що вік встановлення діагнозу Лайм-бореліозу $\geq 45,5$ років та тривалість захворювання ≥ 2 років негативним чином позначається на когнітивному статусі пацієнтів.

Проведено однофакторний регресійний аналіз, який виявив низку факторів, які асоціюються з розвитком когнітивної дисфункції у пацієнтів із Лайм-бореліозом

Побудова логістичної моделі дала змогу виявити значення віку на момент встановлення діагнозу Лайм-бореліозу, нейробореліозу, Лайм-кардиту, артеріальної гіпертензії та тривожних розладів у прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом. Цінність моделі полягає у формуванні клінічної настороженості щодо формування когнітивного дефіциту при спостереженні поєднання факторів, які увійшли до моделі.

Розділ гарно написаний, оформлений графіками, таблицями.

Розділ 5. «Вплив клінічних та психосоціальних факторів на якість життя хворих на Лайм-бореліоз».

Лайм-бореліоз суттєво впливає на якість життя пацієнтів. Було виявлено істотне зниження оцінок за всіма показниками фізичного здоров'я, а також порушення соціального та рольового емоційне функціонування.

Погіршення показників якості життя у пацієнтів із Лайм-бореліозом суттєво залежить від клінічних характеристик захворювання. На фізичний компонент якості життя в найбільшій мірі впливають втома, наявність Лайм-артриту, ураження декількох органів, вік, тривалість захворювання, меншою мірою – когнітивні розлади та депресія. Зниження психологічного компоненту здоров'я асоціюється з наявністю нейробореліозу, когнітивних порушень, депресії, тривоги, втоми та пізньою стадією захворювання.

Крім цього, у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків страждають фізичний стан здоров'я та соціальні функції за відсутності достовірних відмінностей від чоловіків за показниками. Найявністю нейробореліозу, в тому, а також пізня стадія захворювання для жінок виявилася більш значущим фактором.

Розділ цікавий, оздоблений великою кількістю таблиць із статистично обробленими даними, рисунків, графіків.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». В розділі наведено аналіз та узагальнення одержаних результатів, теоретичне обґрунтування і порівняння їх з результатами іноземних літературних джерел.

Висновки : Дисертантом сформульовані 5 чітких, конкретних, повністю обґрунтованих та достовірних висновків.

Наукові положення, висновки і рекомендації випливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, які завершують роботу. Вони достовірні, мають теоретичне і практичне значення та відповідають меті та завданням дослідження.

Розділ «Практичні рекомендації» . Сформульовані 5 рекомендацій, що випливають із проведених досліджень. Гарно написані, конкретні.

В списку літератури представлено 212 джерел. Більшість з них латиницею. Переважна більшість публікацій за останні п'ять років.

Додатки включають наукові публікації за темою дисертації 6 робіт, апробація результатів дисертації - обговорення результатів дослідження на наукових форумах та наукові тези здобувача - 2. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, базуються на обстеженні 69 пацієнтів. Вказана кількість спостережень є достатньою для отримання достовірних даних та їх адекватної статистичної обробки. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно впливають з проведених досліджень. Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів. Отримані інформовані згоди пацієнтів на участь у дослідженні. Дотримувалися конфіденційності їх особистих та медичних даних, що засвідчено протоколом комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням адекватних та різноманітних статистичних методів. Робота ілюстрована 50 таблицями, 12 рисунками. Список використаної літератури містить 212 джерел літератури, з яких 26 – кирилицею, 186 – латиницею.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 6 робіт у фахових наукових виданнях України та закордону, 1 з яких у виданнях, що індексуються Scopus, апробація результатів дисертації - обговорення результатів дослідження на наукових форумах - 2. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.

У дисертації є певні недоліки, в першу чергу, невдалі вирази та друкарські помилки. Проте, зауваження не є принциповими і не впливають на наукові досягнення отримані в дисертаційній роботі. В цілому дисертація написана на достатньому науковому рівні, має конкретний клінічний характер. Текст гарно ілюстрований 50 таблицями,

12 рисунками. Список використаної літератури містить 212 джерел літератури, з яких 26 – кирилицею, 186 – латиницею.

1. Питання :

1. Які патогенетичні особливості ураження нервової системи при бореліозі?
2. Як можна пояснити той факт, що жінки більшою мірою, ніж чоловіки страждають фізично і психосоціально?
3. В чому полягають або які механізми персистенції збудника лайм бореліозу та виникнення хронічних форм нейробореліозу.

Висновок.

Дисертаційна робота Малиш Тетяни Юріївни «Прогностичне значення та особливості когнітивних розладів у хворих з Лайм бореліозом» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» виконана при науковому керівництві д. мед. н., професора Трищинської М.А., є завершеною кваліфікаційною самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертація повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.22 №44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 №40 « Про затвердження вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій Вченій раді.

Офіційний рецензент:
професор кафедри неврології
доктор медичних наук
НУОЗ України імені П.Л.Шупика:



Насонова Т.І.

МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА
Підпис: *Насонова Т.І.*
ЗАСВІДЧУЮ
Ученій секретар *Букаловська Л.*
" " 20 " р

