

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого дослідника
Копчак Оксани Олегівни
на дисертаційну роботу
Малиш Тетяни Юріївни
«Прогностичне значення та особливості когнітивних розладів у хворих з
Лайм- бореліозом» представлену на здобуття наукового ступеня доктора
філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я
за спеціальністю 222 «Медицина» в разовій спеціалізованій раді в
Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л.Шупика
МОЗ України

1. Актуальність обраної теми дисертації

Відомо, що Лайм-бореліоз (кліщовий бореліоз або Лайм-бореліоз) є інфекційним мультисистемним трансмісивним захворюванням, збудником якого є спірохета *Borrelia burgdorferi sensu lato* (рідше – *B. mayonii*), а переносником – іксодові кліщі (*Ixodes scapularis* та *I. pacificus*). Незважаючи на те, що на сьогодні Лайм-бореліоз є найпоширенішим серед природно-осередкових зоонозів, офіційна реєстрація випадків бореліозу в Україні почала вестися лише з 2000 року. Існує думка, що, проблема бореліозу є недооціненою і фактичні показники поширеності можуть бути більшими в десятки разів, оскільки не всі заражені знають про укуси кліща, вчасно не звертаються до лікарів, хворобу не діагностують на ранніх стадіях, що призводить до збільшення кількості пізніх хронічних форм захворювання.

Відповідно до сучасних уявлень, клініка нейробореліозу не обмежується симптомами моторних, сенсорних, координаторних та інших неврологічних розладів. Захворювання 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 щодо частоти та ступеня вираженості цих розладів у пацієнтів із Лайм-бореліозом є суперечливими, а в українській популяції взагалі не вивченими. Когнітивні та психоемоційні порушення можуть бути асоційовані з низкою інших факторів, негативно впливаючи на загальний стан та якість життя пацієнтів з Лайм-бореліозом, в той час, як їх своєчасне виявлення, лікування та профілактика дозволять покращити надання допомоги

цій категорії хворих. На сьогоднішній день, виникнення нейропсихологічних змін, асоційованих із Лайм-бореліозом потребують уточнення. Необхідність 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 і обумовлює актуальність даного дисертаційного дослідження.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з індивідуальним планом аспіранта.

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

Дисертаційна робота має концепцію, для обґрунтування якої автором розроблений чіткий, логічний дизайн, побудований на засадах доказової медицини (матеріал, принцип формування груп, методи та аналіз результатів дослідження). Основою для аналізу слугувала когорта пацієнтів із верифікованим діагнозом Лайм-бореліозу (за виключенням хворих із ранньою стадією захворювання), до якої увійшли 69 пацієнтів (47 жінки, 22 чоловіків) віком від 23 до 77 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $49,9 \pm 16,26$ років). Усі обстежені пацієнти спостерігалися та лікувалися на базі Центру інфекційних уражень нервової системи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського Національної Академії медичних наук України» та Комунального некомерційного підприємства Київської обласної Ради «Київська обласна клінічна лікарня» протягом 2014-2022 рр. Тривалість захворювання становила від 1,5 місяця до 20 років (в середньому – $3,06 \pm 3,95$ роки; медіана – 2,0 роки, міжквартильний інтервал – 1,0-3,75 років). Аналіз співвідношення чоловіків до жінок в обстеженій когорті склав 1 : 2,1, що узгоджується з даними у інших когортах хворих.

Для лабораторної верифікації діагнозу Лайм-бореліозу автор проводила двоетапне серологічне дослідження, що включало визначення титрів

імуноглобулінів (Ig) класу М та G методом імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA/IIFT) та визначення IgM та IgG до специфічних антигенів борелій за допомогою реакції імунного блотингу. Окрім визначення антитіл класів IgM та IgG до борелій, також проведено дослідження ліквору на специфічні антитіла до борелій. Для вирішення завдань дисертаційного роботи, а саме реалізації дослідження за методом «випадок – контроль» для кожного хворого з Лайм-бореліозом були підібрані 69 «парних» контролів, співставних за статтю, віком, місцем проживання. Використовували результати анкетування здорових осіб, студентів, співробітників клініки. Всім пацієнтам із Лайм-бореліозом проводилася специфічна антибіотикотерапія згідно з рекомендаціями сучасних клінічних настанов. Усіх пацієнтів було обстежено за ідентичним протоколом, включаючи оцінку загальносоматичного стану пацієнтів, аналіз анамнестичних даних, результатів лабораторного дослідження, МРТ головного та спинного мозку, анкетування для визначення наявності та оцінки ступеня виразності когнітивних розладів, тривожно-депресивних порушень, втомі, а також оцінку якості життя. Для оцінки наявності та ступеня тяжкості когнітивних порушень використовували шкалу MMSE та MoCA, психоемоційних розладів – HADS, наявності та вираженості втомі – шкалу FSS, якості життя – опитувальник SF-36.

Статистичний аналіз проводився за допомогою сучасних методів варіаційної статистики із застосуванням електронних таблиць «Excel» і пакету статистичної обробки інформації «SPSS 23» (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows. Все вище зазначене дозволило автору досягти мети дослідження та повністю вирішити поставлені в роботі задачі. Кожне нове положення знайшло логічне, наукове обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації. Таким чином, достовірність даних дисертаційного дослідження підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних сучасних методів статистичної обробки отриманих результатів.

4. Наукова новизна та теоретична значимість отриманих результатів

Рецензована дисертаційна робота містить достатній об'єм інноваційних

результатів. Провівши оцінку найважливіших здобутків дисертаційного дослідження, варто відмітити наступні результати, що мають вагому наукову новизну:

-вперше у вітчизняній науковій практиці автором отримано деталізовані дані щодо структури ураження центральної та периферичної нервової системи в популяційній когорті хворих із Лайм-бореліозом, доведено наявність вогнищевих неспецифічних змін на МРТ ;

-дисертантом встановлено, що асоціації Лайм-бореліозу з підвищенням ризику розвитку когнітивних порушень, клінічно вираженої тривоги та депресії.

-вперше автором було вивчено клінічні особливості когнітивних порушень у даної когорти пацієнтів і виявлено у пацієнтів з Лайм-бореліозом порушення концентрації уваги, короткострокової пам'яті, виконавчих навичок та абстрактного мислення;

-новими також є дані щодо взаємозв'язку між клінічними характеристиками Лайм-бореліозу та особливостями когнітивних і психоемоційних розладів у обстежених пацієнтів. Встановлено, що когнітивна дисфункція наростає із збільшенням стадії захворювання.

-дисертантом в результаті проведеного дослідження отримано докази на користь того, що когнітивні порушення виявляються не лише у пацієнтів із нейробореліозом, але й при інших клінічних формах захворювання;

-уточено фактори ризику розвитку когнітивної дисфункції, серед яких: встановлення діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше, тривалість захворювання ≥ 2 роки, наявність нейробореліозу, пізня стадія хвороби, артеріальна гіпертензія, захворювання печінки, наявність тривожних розладів та втоми;

-вперше автором було доведено наявність достовірного зв'язку між наявністю клінічно виражених психоемоційних розладів із нейробореліозом та Лайм-артритом, а також виявлено втому різного ступеня тяжкості при наявності Лайм-артриту;

-обґрунтовано доцільність приділення більшої уваги якості життя пацієнтів із

Лайм-бореліозом.

-вперше продемонстровано, що у жінок із Лайм-бореліозом більшою мірою, ніж у чоловіків страждає фізичний стан здоров'я та соціальні функції.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на: VI Подільській всеукраїнській міждисциплінарній науково – практичній конференції з міжнародною участю: Здобутки та втрати невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології в 2022 році. «Характеристика кореляційних зв'язків когнітивних порушень та клінічних особливостей захворювання у хворих на Лайм-бореліоз» (м.Вінниця. 2022); VII Подільській всеукраїнській міждисциплінарній науково – практичній конференції з міжнародною участю: Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році. (м. Вінниця 2023р). «Прогнозування розвитку когнітивного дефіциту у хворих на Лайм-бореліоз.»

5. Практичне значення результатів дослідження

Практична цінність результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що описані клінічні та інструментальні характеристики ураження центральної та периферичної нервової системи при Лайм-бореліозі сприятимуть більш точній та своєчасній діагностиці, покращенню наслідків захворювання та якості життя пацієнтів внаслідок максимально раннього призначення специфічного лікування.

Продемонстрована в роботі роль когнітивних і психоемоційних порушень в загальній клінічній картині Лайм-бореліозу вказує на необхідність проведення когнітивної реабілітації як важливої складової покращення якості життя таких хворих. Зокрема, встановлення факторів ризику розвитку когнітивної дисфункції сприятиме більш активному та свідомому веденню таких хворих із застосуванням широкого арсеналу реабілітаційних заходів.

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 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика при викладанні студентам, інтернам та лікарям. Сформульовані на основі матеріалів дослідження теоретичні положення та практичні рекомендації можуть бути впроваджені у процес навчання студентів медичних ЗВО, а також включені у програми післядипломного навчання лікарів-невропатологів.

6. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації відповідно до звіту подібності від 11.07.2023.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць: 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, серед яких 1 одноосібна; 1 - у виданні, що індексуються у наукометричній базі Scopus.

8. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертантом спільно із науковим керівником, доктором медичних наук, професором Тріщинською Мариною Анатоліївною сформульовано мету та завдання дослідження, обговорені отримані результати. Дисертанткою зібрано матеріал дослідження, виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження пацієнтів із Лайм-бореліозом, проведено нейропсихологічне анкетування, визначення якості життя досліджуваних та статистичний аналіз отриманих результатів. Здобувачкою власноруч написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження

в медичну практику, що відображено в опублікованих роботах. Дисертанткою не було запозичено результати та ідеї співавторів публікацій.

9. Характеристика розділів та оцінка змісту дисертації

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю. Дисертація викладена українською мовою на 212 сторінках машинопису і складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 50 таблицями, 12 рисунками. Список використаної літератури містить 212 джерел літератури, з яких 26 – кирилицею, 186 – латиницею.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи. У вступі чітко сформульовано мету і п'ять завдань відповідно до предмета та об'єкта дослідження, перераховано адекватно використані наукові методи, відображено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, а також наведено дані щодо структури, обсягу дисертації, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та значний особистий внесок здобувача.

У першому розділі **«Клініко-неврологічні особливості різних форм перебігу Лайм-бореліозу» (огляд літератури)** відображено обґрунтування вибору теми дослідження за результатами опрацювання вітчизняних і зарубіжних джерел в достатній кількості. Автором наведено сучасні погляди на клінічні, нейропсихологічні, лабораторні та нейровізуалізаційні характеристики кліщового Лайм-бореліозу. Проаналізовано дані сучасних літературних джерел щодо клініко-неврологічних і нейровізуалізаційних проявів захворювання на різних стадіях та при різних формах захворювання. Описано, відповідно до новітніх даних літератури, сучасні методи профілактики та діагностики Лайм бореліозу. Опрацьований літературний матеріал засвідчив достатній рівень

обізнаності дисертанта із сучасним станом досліджуваної проблеми. Наприкінці даного розділу, закінчуючи аналіз наукових публікацій, що присвячені особливостям клініко-неврологічних проявів Лайм-бореліозу, автор підкреслює властиві їм методологічні проблеми і тим самим визначає актуальність та місце власних досліджень у вивченні обраної проблеми. Даний розділ показав добрий аналітичний потенціал дисертанта.

У другому розділі «**Матеріал і методи дослідження**» автором описано дизайн дослідження із зазначенням критеріїв включення та виключення. Детально вказана загальна клінічна характеристика хворих клінічних та контрольної груп. Описані використані методи нейропсихологічного, лабораторного та нейровізуалізаційного дослідження.

Автором використані сучасні методи статистичної обробки отриманих даних із застосуванням електронних таблиць «Excel» і пакету статистичної обробки інформації «SPSS 23» (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows. Чітке втілення протоколу дослідження дисертантом дозволило сформуванню досліджуваних груп достатньої чисельності та застосувати сучасні релевантні статистичні методики обробки даних для отримання достовірних результатів, тобто вирішити поставлені у роботі мету та завдання. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

В третьому розділі «**Характеристика когнітивного статусу та функціональних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом**» наведена дисертантом характеристика матеріалу дає підстави вважати, що Лайм-бореліоз асоціюється із розвитком когнітивних розладів у 45 (65,2%), тривожних та депресивних порушення – у 79,7% та 71% відповідно, стійкі або рецидивуючі симптоми втоми у 46,4% пацієнтів, котрі згідно з даними літератури можуть бути пов'язані з функціональним, що визначається як синдром Лайм-бореліозу після лікування (post-treatment Lyme disease syndrome – PTLDS). Результати проведеного нейропсихологічного тестування дозволяють зробити висновок, що вираженість когнітивних порушень достовірно відрізняла групу хворих на Лайм-бореліоз від групи порівняння, не зважаючи на загальну тенденцію погіршення

когнітивних показників із віком як серед хворих, так і в когорті здорових осіб. Показано, що пацієнти з Лайм-бореліозом, порівняно зі здоровими респондентами групи порівняння, демонструють порушення концентрації уваги, короткострокової пам'яті, виконавчих навичок та абстрактного мислення. Розділ добре ілюстровано численними рисунками, отримані дисертантом дані доцільно представлені та зведені у численні таблиці.

У четвертому розділі **«Вивчення поширеності, ступеню вираженості та особливостей когнітивних і психоемоційних розладів у хворих із Лайм-бореліозом в залежності від клінічних характеристик захворювання»**, провівши детальний аналіз отриманих результатів автор наголошує, що побудова логістичної моделі дала змогу виявити значення віку на момент встановлення діагнозу Лайм-бореліозу, нейробореліозу, Лайм-кардиту, артеріальної гіпертензії та тривожних розладів у прогнозуванні виникнення когнітивних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом. Дисертант в даному розділі підкреслює, що, цінність моделі полягає не стільки в її прогностичних властивостях, скільки у формуванні клінічної настороженості щодо формування когнітивного дефіциту при спостереженні поєднання факторів, котрі ввійшли до моделі. В даному розділі автор наводить результати власного клінічного спостереження, що на мій погляд підкреслює практичну спрямованість проведеного дослідження.

У п'ятому розділі **«Вплив клінічних та психосоціальних факторів на якість життя хворих на Лайм-бореліоз»** автором наголошено, що Лайм-бореліоз має суттєвий вплив на якість життя пацієнтів. Згідно висновків дисертанта, у пацієнтів хворих на Лайм-бореліоз порівняно зі здоровими особами, за даними опитувальника SF-36, встановлено істотне зниження оцінок за всіма показниками фізичного здоров'я, а також порушення соціального та рольового емоційне функціонування. Отримані результати вказують на те, що погіршення показників якості життя у обстежених пацієнтів із Лайм-бореліозом суттєво залежить від клінічних характеристик захворювання. Так, за даними кореляційного аналізу, встановлено, що на фізичний компонент якості життя

(РН) в найбільшій мірі впливають втома, наявність Лайм-артриту, ураження декількох органів, вік, тривалість захворювання, меншою мірою – когнітивні розлади та депресія. Тоді як зменшення психологічного компоненту здоров'я (МН) асоціюється з наявністю нейробореліозу, когнітивних порушень, депресії, тривоги, втоми та пізньою стадією захворювання.

Крім цього, автором зроблений висновок щодо того, що у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків страждають фізичний стан здоров'я та соціальні функції. Автор підкреслює, що наявність нейробореліозу, втоми, а також пізня стадія захворювання для жінок виявилася більш значущим фактором, адже на відміну від чоловіків виявлено їх негативний вплив на життєву активність, рольове фізичне та емоційне функціонування. Сприйняття матеріалу даного розділу значно полегшується численними рисунками з ілюстрацією отриманих результатів дослідження, в розділі наведене клінічне спостереження. Розділ написаний докладно, чітко з детальним аналізом отриманих результатів, що вказує на високий аналітичний потенціал дисертанта, глибину практичної та теоретичної підготовки. Кожний підрозділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають отримані результати.

В розділі аналіз та узагальнення результатів дослідження автором коротко та чітко представлені основні положення отриманих результатів всіх розділів дисертаційного дослідження.

Висновки у кількості 5 є обґрунтованими, цілком впливають із змісту роботи, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням статистичної достовірності отриманих результатів, тому не викликають сумнівів.

Практичні рекомендації чітко викладені і підкреслюють практичну спрямованість роботи та важливість її для формування клінічної настороженості у спеціалістів щодо своєчасного виявлення когнітивно-психоемоційних розладів та зниження якості життя у хворих на Лайм-бореліоз з метою корекції модифікованих факторів.

10. Недоліки щодо змісту і оформлення

Оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Малиш Т.Ю. як таку, що має високий науковий та практичний рівень, слід вказати незначні зауваження:

- 1) перенасиченість роботи таблицями;
- 2) наявність окремих стилістичних та пунктуаційних помилок;
- 3) висновки, на мою думку, слід було б подати у більш лаконічній формі.

Однак, зазначені зауваження не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи, не зменшують її наукової новизни та практичної значущості.

11. При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:

1. У своїй роботі Ви пишете, що виявлені нейровізуалізаційні зміни головного та спинного мозку у пацієнтів з Лайм-бореліозом ідентичні до таких, що виявляються у пацієнтів при інших захворюваннях нервової системи. Яка клінічна цінність МРТ у пацієнтів з Лайм-бореліозом та алгоритм призначення відповідного дослідження?
2. Виявлення яких саме антигенів борелій дозволило встановити лабораторний діагноз згідно критеріїв діагностики імунного блотингу?

12. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

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., проф. Тріщинської М.А. є завершеною, кваліфікаційною та самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею. Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Малиш Т.Ю. «Прогностичне значення та особливості когнітивних розладів у хворих з Лайм-бореліозом» повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти,

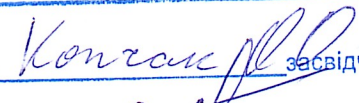
затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44; Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 (редакція від 12.07.2019 р.) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», та заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри неврології,
психіатрії та фізичної реабілітації

ПВНЗ «Київський медичний університет»

д.мед.н., старший дослідник

Підпис		засвідчую
		Олег БАЗИЧЕВ
" "		20__ р.



О.О. Копчак