

## **ВІДЗИВ**

**офіційного опонента д.мед.н. професора Бобрової В.І. на дисертацію Кобись Т.О. «Перебіг та прогнозування активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи її корекції», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.15 – нервової хвороби у спеціалізовану вчену раду Д26.613.01 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України.**

**1. Актуальність теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами.**

Актуальність теми дисертаційної роботи Кобись Тетяни Олександрівни безсумнівна. Загальносвітова тривожна тенденція зростання захворюваності та поширеності розсіяного склерозу (РС) як пожиттєвого захворювання з тяжкими наслідками в останні десятиріччя особливо у жінок і на жаль, у дитячому віці, що сьогодні займає провідні позиції в структурі неврологічної патології, вражаючи приблизно 0,1% популяції дорослого населення, різноманітність клінічних проявів його з швидкими прогресуванням стійкого, необоротного неврологічного дефіциту і впливом на психоемоційний стан, загальну якість життя як інтегральної характеристики фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування людини на будь-якій стадії процесу і розвитком стійкої інвалідності в молодому працездатному віці, складаючи друге місце серед причин інвалідизації внаслідок хвороб нервової системи, і відповідних медико-соціальних наслідків свідчать про високу актуальність проблеми РС для нашої країни як для лікарів, так і для дослідників, не тільки з огляду на суто медичні аспекти, але і на соціально-економічні.

Проблему розсіяного склерозу розглядають в теперішній час як приклад взаємодії різних фундаментальних наук і клінічних дисциплін, а саме як мультифакторне захворювання поряд з можливою взаємодією факторів зовнішнього середовища (та/або іншого патогенезу та географії), з можливим генетичним фактором ризику його розвитку, з розвитком типової моделі автоімунного процесу.

Незважаючи на численні дослідження, перебіг РС залишається непередбачуваним, взаємні відношення прогресування окремих складових захворювання та предиктори доброякісного та злроякісного його перебігу і час настання незворотніх змін в нервовій системі, в значній мірі, невідомі і залишаються предметом наукового пошуку. Більшість дослідників погоджуються, що тільки аналіз даних МРТ, оцінка динаміки Expanded Disability Severity Score (EDSS) очевидно недостатньо для визначення прогнозу та вибору тактики ведення хворих на РС. Протягом останніх років з'явилися поодинокі дослідження, присвячені тривалому спостереженню за перебігом розсіяного склерозу, починаючи з його перших клінічних ознак, зі спробою визначити основні предиктори доброякісного та активного перебігу захворювання. Тим не менш, незважаючи на широке застосування МРТ в моніторингу активності перебігу розсіяного склерозу, питання «клініко-радіологічного парадоксу», що полягає в невідповідності клінічних проявів захворювання його МРТ-картині, залишається остаточно не вирішеним. Водночас залишаються недостатньо висвітленими і інші питання, а саме, вплив частоти загострень на швидкість прогресування інвалідизації в різні періоди дослідження та їх взаємозв'язок.

Дотепер немає єдиної думки щодо прогностичного значення окремих імунологічних показників в розвитку захворювання, особливо з урахуванням клінічних ознак та даних нейровізуалізаційної картини. На сьогодні залишається відкритим питання особливості та інформативності порушення церебральних метаболітів при МРС-дослідженні у хворих на РС в залежності від клінічних проявів захворювання, а також

встановлення основних предикторів, що впливають на швидкість розвитку загострень та прогресування інвалідизації (за методом Каплана-Майера та інших сучасних статистичних методів дослідження) для оптимізації короткострокового та довгострокового прогнозу захворювання.

Отримання нових знань щодо клінічних проявів та патогенезу активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз не тільки може допомогти зрозуміти загальні патофізіологічні механізми розвитку аутоімунного запалення при формуванні фокальних вогнищ ураження ЦНС, а й слугувати підґрунтям для пошуку об'єктивних методів ранньої діагностики, прогнозування перебігу та розробки ефективного комплексного підходу для своєчасного призначення довготривалої, хоча і дороговартісної, патогенетичної терапії.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Кобись Т.О., яка присвячена прогнозуванню активності демієлінізуючого процесу у хворих на РС та шляхів її корекції на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейроімунологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження, є вельми актуальною. Вона має теоретичне та практичне значення для розробки критеріїв діагностики та прогнозування перебігу розсіяного склерозу.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами.** Дисертація виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, є фрагментом двох наукових тем:

«Вивчити особливості неврологічних проявів та розробити критерії диференційної діагностики розсіяного склерозу з іншими захворюваннями центральної та периферичної нервової системи (судинними енцефалопатіями, мієлопатіями, вертеброгенними больовими синдромами, пухлинами спинного мозку)» (№ держреєстрації 0110U002340 2010-2012 рр.) та

«Вивчити вплив імуномодульованих препаратів та симптоматичних засобів на ступінь інвалідизації і якість життя хворих на розсіяний склероз» (№ держреєстрації 0110U001487 2013-2016 рр.).

## **2. Ступінь обґрунтованості, достовірності основних положень і висновків, рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Достовірність та обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Кобись Т.О., забезпечена достатнім клінічним матеріалом. Це 180 пацієнтів на розсіяний склероз, які спостерігалися і досліджувалися здобувачем протягом 10-ти років у спеціалізованому медичному закладі – в умовах Київського міського центру розсіяного склерозу, що створений на базі Київської міської клінічної лікарні №4.

Здобувачем використані сучасні методи дослідження: клініко-неврологічне з застосуванням класифікаційних розподілів і шкал, нейровізуалізаційне (МРТ, МРС), нейроімунологічне з визначенням рівня субпопуляцій лімфоцитів та прозапальних і протизапальних цитокінів протягом визначених періодів дослідження.

Аналіз матеріалу, що проведений з використанням якісних багатопланових методів математичної обробки інформації та математичного моделювання, без сумніву, забезпечив високий рівень обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність. Наведена в дисертації велика кількість таблиць (68) і рисунків (59) відображають фактичний клінічний матеріал та підтверджують, що отримані результати наукового дослідження обґрунтовані та достовірні.

Мета та завдання роботи сформульовані чітко, дизайн наукового дослідження відповідає принципам доказової медицини. Всі положення дисертації є логічним наслідком проведених досліджень, а сформульовані висновки та практичні рекомендації відповідають змісту дисертаційної роботи. Зміст автореферату та основних положень дисертації ідентичний.

Таким чином, обґрунтованість основних положень, практичних рекомендацій, висновків, сформульованих у дисертації, достовірність інтерпретації клінічного матеріалу на основі залучення в дисертаційній роботі сучасних методів дослідження, якоість його аналізу, сучасність методології, не викликає сумніву.

### **3. Ступінь новизни наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладу у наукових працях.**

Комплексний підхід до наукового дослідження, яке провела Кобись Т.О., дозволив сформулювати наукову новизну таким чином.

Уперше в українській популяції було проведено лонгітудинальне дослідження щодо природнього, натурального перебігу РС з комплексним визначенням клінічних ознак, нейровізуалізаційних, у тому числі магнітно-резонансно-спектроскопічних, особливостей, нейроімунологічних порушень у стадії активного демієлінізуючого процесу у хворих на РС.

Протягом 10-річного спостереження за пацієнтами з РС автором показаний взаємозв'язок перших клінічних проявів захворювання, що визначило вид ураження функціональної системи – ФС (пірамідної, чутливої сфери, зорового аналізатору тощо) та клінічної активності РС у короткостроковому (6 років) та довгостроковому (10 років) періоді дослідження, характер кореляційних зв'язків між частотою загострень і рівнем інвалідизації в різні періоди захворювання.

Уперше дисертантом упродовж лонгітудинального спостереження встановлені взаємозв'язки клінічних проявів і ознак демієлінізуючого процесу за даними МРТ у пацієнтів з РС на підставі зіставлення в різних клінічних групах активності захворювання, а також показано достовірний вплив розмірів T2-осередків та кількості Gd<sup>+</sup> осередків на її рівень та представлено динамічні зміни в процесі моніторингу.

Уперше здобувачем доведено, що на швидкість розвитку ранніх загострень достовірно впливає наявність  $\geq 9$  T2-вогнищ, виявлених при

дебюті захворювання, а загальна кількість T2-осередків може клінічно не проявлятися на початку захворювання, але знаходити клінічний вихід у подальшому.

Уперше дисертантом проведений аналіз рівня церебральних метаболітів NAA/Cr, Cho/Cr та зіставлення з клінічними проявами захворювання, що підтвердило дифузність змін у хворих з РС вже на ранніх стадіях захворювання та виявило кореляційні взаємозв'язки з активністю захворювання.

Автором встановлено взаємозв'язок окремих субпопуляцій лімфоцитів, цитокінів та нейровізуалізаційних і клінічних проявів активності захворювання, що доповнює значимість і різноманітність імунопатологічних механізмів в розвитку різного рівня активності розсіяного склерозу.

Уперше на підставі комплексного клініко-інструментального дослідження встановлено, що кількість T2-вогнищ  $> 3$  мм на початкових стадіях розвитку РС є одним з найвагомійших предикторів досягнення в подальшому високого рівня інвалідизації, також здобувачем підтверджено значення інфратенторіальної локалізації осередків при клінічно ізольованому синдромі (KIC), при збільшенні терміну захворювання – кількість T1-вогнищ та наявність  $\geq 20$  T2-вогнищ, серед імунологічних показників – зниження абсолютного рівня CD16+ лімфоцитів та підвищення CD19+ лімфоцитів.

Уперше в українській популяції вивчена ефективність групи декількох засобів патогенетичної терапії першої та другої лінії, що достовірно зменшують частоту нових загострень і збільшують частку пацієнтів на РС, вільних від загострень із зростанням тривалості лікування.

Дисертантом доведено, що клінічний ефект патогенетичної терапії пов'язаний зі зменшенням загальної кількості T2-осередків та Gd+ осередків. У випадку лікування наталізумабом вперше підтверджено нейропротективний ефект терапії з достовірним збільшенням співвідношення NAA/Cr.

Отримані результати досліджень, в цілому, вносять нові знання в існуючі уявлення про перебіг розсіяного склерозу та його активність.

Клінічний матеріал, що наведений у дисертаційній роботі, основні положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, повно відображені у публікаціях здобувача.

За темою дисертації опублікована 41 наукова робота, з яких 24 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України та наукометричних, у тому числі 16 – одноосібних, 6 – у зарубіжних виданнях, 9 – у матеріалах та збірниках тез наукових форумів, отримано 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір, 5 деклараційних патенти на корисну модель.

#### **4. Важливість результатів дослідження для науки та практики, шляхи використання.**

Теоретичне значення дисертаційної роботи Кобись Т.О. полягає у поглибленні уявлення про патофізіологічні механізми розвитку активного демієлінізуючого процесу у хворих на РС з урахуванням чинників його формування.

Дисертантом запропоновано для лікарів практичної охорони здоров'я комплекс доступних і інформативних методів діагностики для оцінки активності перебігу розсіяного склерозу в процесі моніторингу стану пацієнта. Проведення детального комплексного аналізу клінічних, нейровізуалізаційних, нейроімунологічних показників у процесі моніторингу перебігу РС дозволяє своєчасно виявляти хворих з високим ризиком активності захворювання.

Дисертантом визначено, що оцінка динаміки показників клінічної активності РС (за шкалою EDSS і частотою загострень) у зіставленні з МРТ-показниками активності захворювання (кількістю T2-, T1- та Gd+ осередків) підвищує прогностичну оцінку активного перебігу РС.

Автор наголошує, що при визначенні предикторів активного перебігу захворювання є необхідність застосовувати саме комплексний підхід до обстеження хворих на розсіяний склероз на підставі визначення різних типів та рівня взаємозв'язків між частотою загострень, швидкістю прогресування інвалідизації, кількістю та динамічними змінами T2-осередків (з урахуванням їх розмірів), T1-осередків, Gd<sup>+</sup> осередків, рівня церебральних метаболітів NAA, Cho, Lac та окремих субпопуляцій лімфоцитів, прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові.

Для практичних лікарів є важливим також наступне положення: комплексний аналіз впливу клініко-параклінічних показників дозволив здобувачу визначити предиктори активного перебігу захворювання, як у короткостроковій, так і у довгостроковій перспективі. За даними МРТ-дослідження доведено, що кількість T2-осередків > 3 мм є одним з найвагоміших предикторів досягнення високого рівня інвалідизації, визначено прогностичне значення інфратенторіальної локалізації осередків при КІС, при збільшенні терміну захворювання – рівня T1-осередків, загальної кількості T2-осередків > 20. Серед імунологічних показників – рівень CD16<sup>+</sup> лімфоцитів та CD19<sup>+</sup> лімфоцитів.

Виявлені дисертантом основні предиктори активності перебігу РС дозволяють своєчасно призначати патогенетичне превентивне лікування з метою впливу на клініко-параклінічні ознаки активності захворювання.

Обґрунтовано, апробовано і впроваджено у практику охорони здоров'я основні клінічні, МР-спектроскопічні, МР-томографічні та нейроімунологічні критерії моніторингу перебігу РС та основні предиктори активності його перебігу у різні періоди захворювання, що має велике практичне значення і відображено в отриманому дисертантом свідоцтві про реєстрацію авторського права на твір №53854 та деклараційному патенті на винахід №97664.

Основні результати досліджень здобувачем впроваджені також у навчальний процес на кафедрах неврології Національного медичного



університету імені О.О. Богомольця та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та у лікувальний процес неврологічних відділень міських клінічних лікарень №1, №3, №4, №9, №18 і Олександрівської клінічної лікарні.

### **5. Загальна характеристика дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота Кобись Т.О. оформлена згідно вимог ДАК МОЗ України, складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, заключного розділу, в якому представлений аналіз та узагальнення одержаних результатів дослідження, а також висновків, практичних рекомендацій, списку джерел використаної літератури. Список літературних джерел містить 430 джерел, серед яких 32 викладені кирилицею, 398 латиницею. Роботу проілюстровано 68 таблицями та 59 рисунками.

У вступі чітко обґрунтована актуальність обраної теми, визначені мета дослідження та 8 завдань, викладено конкретно наукову новизну роботи та аспекти її практичного значення, наведені дані про апробацію та впровадження результатів дослідження, чітко визначено особистий внесок дисертанта. Об'єкт і предмет дослідження визначені методично правильно. У вступі здобувач змістовно показав велику злободенність даної світової проблеми розсіяного склерозу, що характеризується тенденцією до подальшого зростання. Дисертант логічно окреслив межу між знаним та невисвітленим у спеціальній літературі із предмету дослідження та обґрунтував мету дослідження, яка сформульована чітко та відповідає рівню докторської дисертації, та довів необхідність оптимізації лікувальних заходів при цьому прогресуючому пожиттєвому захворюванні.

Основна частина дисертації розпочинається з огляду літератури та обрання напрямів дослідження. В огляді літератури, що складається з п'яти підрозділів, представлені: «особливості клінічних проявів РС в залежності від активності захворювання активності РС» (підрозділ 1.1); «роль МРТ у

діагностиці і моніторингу активності РС» (підрозділ 1.2); «зміни церебральних метаболітів при МРС-дослідженні хворих на РС залежно від стадії та рівня інвалідизації захворювання» (підрозділ 1.3); «нейроімунологічні розлади та їх моніторинг у хворих на РС» (підрозділ 1.4); «сучасна патогенетична терапія хворих на РС» (підрозділ 1.5).

В огляді літератури дисертантом всебічно представлені сучасні дані щодо клінічного перебігу розсіяного склерозу, починаючи з його перших ознак. Відображено результати багатоцентрових досліджень, що оцінювали як доброякісний варіанти перебігу захворювання так і активний, значення нейровізуалізаційних (МРТ, МРС) та нейроімунологічних показників в оцінюванні активності перебігу захворювання, різних темпів прогресування інвалідизації. Критично розглянувши дані використаної літератури, дисертант робить справедливі висновки щодо неоднозначно висвітленого впливу рецидивів захворювання і їх взаємозв'язку зі швидкістю прогресування інвалідизації. Проблема «клініко-радіологічного парадоксу», що вказує на невідповідність клінічних ознак захворювання МРТ-томографічним показникам, потребує подальшого вивчення і визначення нових предикторів активності захворювання. Дисертант доводить, що в науковій літературі недостатньо представлена характеристика і взаємозв'язок клінічних, МРТ, МРС та нейроімунологічних показників активності захворювання в різні періоди захворювання, починаючи з його перших ознак. МРС-дослідження у хворих на РС не застосовується у рутинній практиці, тому цей аспект проблеми по визначенню маркерів активності захворювання достатньо не вивчений. В огляді літератури дисертант глибоко, всебічно дослідив основні етапи розвитку наукової думки з обраної проблеми, проаналізувала наукові роботи останніх років з предмету дослідження, співставила різні точки зору на певні наукові питання, висвітлила і узагальнила основні наукові напрямки, що потребують подальшого вивчення по даній проблемі. Здобувач чітко резюмувала ті

сторони проблеми, що залишилися невирішеними, і чітко визначила місце свого наукового дослідження в їх розв'язанні.

Огляд літератури написаний послідовно, грамотно, що свідчить про добре знання дисертантом наукової літератури з цього питання, містить достатню кількість літературних джерел за останні роки, яскраво підкреслює ерудицію автора, але теж потребує скорочення, як і вступ – актуальність теми дисертації (5 сторінок).

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» включає 2 підрозділи. В першому наведена загальна характеристика обстежених хворих, у другому – опис застосованих методів дослідження. Важливим аспектом в цьому розділі дисертаційної роботи є використання комплексу методів дослідження, що дозволяють оцінити клінічну активність захворювання за частотою загострень та шкалою EDSS, дані MPT і MPC, з визначенням кількості T2-осередків, в тому числі з розмірами  $> 3$  мм, T1-осередків та Gd-накопичуючих осередків, рівнем церебральних метаболітів як в осередках демієлінізації так і в неушкодженій речовині головного мозку, та нейроімунологічні показники активності захворювання, що визначаються в сироватці крові хворих на РС. В підрозділах 2.3 і 2.4 здобувач охарактеризував «методи лікування», а також застосовані ним «методи статистичного аналізу даних». Треба наголосити, що застосовані методи дослідження сучасні і адекватні меті та завданням дисертаційної роботи.

У третьому розділі роботи «Характеристика клінічних особливостей перебігу хворих з РРРС», що складається з двох підрозділів: 3.1 «Клініко-неврологічні особливості проявів КІС як дебюту РРРС, взаємозв'язок з подальшою клінічною активністю перебігу РС» і 3.2 «Клініко-неврологічна характеристика хворих з РС в залежності від активності перебігу захворювання в різні періоди дослідження», представлені результати дослідження клініко-неврологічних проявів захворювання, починаючи з його перших клінічних ознак. Дисертантом було визначено вид ураження функціональної системи при дебюті РС, доведено, що він корелює з

частотою загострень, рівнем EDSS, у кожному періоді спостереження, що підтверджено рівнем кореляційних взаємозв'язків. Також проведено аналіз динамічних змін частоти загострень та рівня оцінок EDSS, їх взаємозв'язок протягом тривалого терміну дослідження. Здобувачем також доведено, що початок захворювання у вигляді появи пірамідних або стовбурових розладів, в плані прогнозу захворювання, є несприятливим в плані подальших частих загострень і ступеню інвалідизації.

Важливим аспектом є четвертий розділ роботи «Магнітно-резонансно-томографічні, МР-спектроскопічні та нейроімунологічні особливості порушень хворих на РС», який представлений трьома підрозділами. У підрозділі 4.1 «МРТ-характеристика хворих на КІС та рецидивуючо-ремітуючий РС (РРРС)» протягом тривалого періоду спостереження, взаємозв'язок з клінічними проявами активності захворювання» здобувач довів, що у 38,9%, тобто більш, ніж у третини, хворих з дебютом РС вже виявляються Т1-осередки демієлінізації і 9 або більше Т2-вогнищ (61,2%). Причому в перші шість років захворювання кількість Т2-вогнищ (у тому числі з розмірами >3 мм), Т1, Gd<sup>+</sup> вогнищ достовірно збільшується більш ніж у 2 рази з подальшим уповільненням. Після 6-річного періоду від початку РС особливе значення надається кількості Gd<sup>+</sup> осередків, що корелює з частотою загострень, а також розміру Т2-осередків, що, в цілому, впливають на ступінь інвалідизації.

МРТ-дослідження пацієнтів здобувачем проведено, починаючи з ініціального обстеження при перших клінічних ознаках захворювання та впродовж подальших періодів захворювання, з виявленням подальших динамічних змін кількості осередків демієлінізації, визначено взаємозв'язки з частотою загострень, вплив на ступінь інвалідизації хворих на РС. Кореляційний аналіз кількості Т2-, Т1- та Gd<sup>+</sup> осередків у різні періоди дослідження підтвердив значення МРТ-показників для моніторингу перебігу захворювання, прогнозування активності демієлінізуючого процесу при РС.

В четвертому розділі (підрозділ 4.2) також представлені дані МРС-дослідження пацієнтів з динамічними змінами рівня основних церебральних метаболітів (NAA/Cr, Cho/Cr) впродовж визначених періодів дослідження в осередках демієлінізації і неушкодженій речовині головного мозку та рівень кореляційних взаємозв'язків з клінічними ознаками активності РС. Автор довів, що, враховуючи наявність позитивних кореляційних взаємозв'язків між рівнем Lac, співвідношенням Cho/Cr ( $p = 0,001$  в обох дослідженнях) і частотою загострень РС та ступенем інвалідизації хворих з даною патологією, можна вважати вказані метаболіти додатковими маркерами активності демієлінізуючого процесу у хворих на РС.

Дисертантом проведено нейроімунологічне дослідження з характеристикою змін субпопуляцій Т- та В-клітин, вивчено цитокіновий профіль та рівень взаємозв'язків даних показників з клінічними та нейровізуалізаційними проявами активності захворювання. Дані цього дослідження здобувач навів у підрозділі 4.3 «Імунологічна характеристика хворих на РРРС та взаємозв'язок з клінічними та нейровізуалізаційними проявами його активності». Даними, що наведені у цьому підрозділі, автор підтвердив системність розладів окремих субпопуляцій лімфоцитів у визначенні активності демієлінізуючого процесу, враховуючи зниження абсолютного рівня НК-клітин у групах високої клінічної активності РС і наявність статистично достовірного взаємозв'язку їх і CD19+ лімфоцитів з утворенням Т2-вогнищ за даними МРТ. Біомаркерами активності захворювання здобувач вважає також певний рівень протизапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН-гамма, що статистично достовірно корелювали з частотою загострень та МРТ-запальною активністю і підтвердження у вигляді статистично достовірної наявності певної кількості Gd+ осередків.

Розділ 5 «Взаємозв'язок клініко-параклінічних факторів ризику активності РС і прогнозування його перебігу» автор розділила на такі підрозділи: 5.1.«Нейровізуалізаційні та нейроімунологічні фактори ризику розвитку загострень та прогресування інвалідизації при РС (за методом

Каплана –Майера) » 5.2. «Аналіз предикторів прогресування інвалідизації при РС залежно від частоти загострень, нейровізуалізаційних та імунологічних показників»

У п'ятому розділі викладено глибокий аналіз взаємозв'язків між клінічними, нейровізуалізаційними та нейроімунологічними проявами розсіяного склерозу, що дозволило здобувачеві визначити прогностичні критерії його активності. В підрозділі 5.1 дисертантом застосовано метод Каплана-Майера з оцінкою критерія Фішера. Оцінено кумулятивну ймовірність розвитку третього, шостого загострення в залежності від різної кількості осередків на початку захворювання та в різні періоди спостереження. Також визначалася швидкість досягнення рівня інвалідизації у 3.0 бали та 5.0 балів в залежності від різної кількості осередків. Оцінено вплив рівня співвідношень церебральних метаболітів та нейроімунологічних показників на ризик виникнення загострень та швидкість прогресування інвалідизації. В підрозділі 5.2 дисертантом проведено аналіз клінічних, нейровізуалізаційних та імунологічних факторів ризику активності захворювання, що реєстрували в різні періоди дослідження та на початку захворювання і можливість їх впливу на прогресування інвалідизації в коротко- та довгостроковій перспективі із застосуванням методу відношення шансів. На підставі проведеного статистичного аналізу дисертантом показано, що частота загострень впродовж перших років захворювання достовірно впливала на ризик досягнення інвалідизації  $> 3$  балів лише через 8 років від початку захворювання, тобто в довгостроковому періоді спостереження, також мала значення наявність  $\geq 9$  T2-вогнищ, виявлених при перших клінічних ознаках захворювання, інфратенторіальна та перивентрикулярна локалізація осередків. На підставі високого рівня відношення шансів доведено, що найвагомими чинниками в досягненні високого рівня інвалідизації є кількість T2-вогнищ, а зі збільшенням терміну захворювання – T1-вогнищ. Прогностичне значення для досягнення визначеного рівня інвалідизації також має зниження рівня NAA/Cr,

зменшення абсолютної кількості CD16+CD56+лімфоцитів та зростання кількості CD19+.

Шостий розділ «Превентивна терапія при РРРС як засіб корекції активності захворювання» автор присвятив впливу засобів патогенетичної терапії на клінічні, нейровізуалізаційні та нейроімунологічні показники активності захворювання та надав результати превентивної терапії при РРРС, при цьому здобувачем вивчена ефективність застосування вказаних засобів в чотирьох клінічних групах у порівнянні з групою пацієнтів, що не отримували патогенетичного лікування.

Дисертант довів, що тільки довготривале лікування зменшує частоту загострень, збільшує кількість пацієнтів без загострень РС і стабілізує рівень інвалідності. Автор вважає, що збільшення частки хворих на РС без загострень, що пов'язано з клінічною ефективністю превентивної терапії, підтверджується і стабілізацією загальної кількості T2-осередків та Gd+ осередків.

У заключному розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, дисертант наводить підсумкову оцінку виконаної роботи. Здобувач розставляє логічні акценти на найбільш вагомих аспектах даної проблеми, що вивчені у дисертаційній роботі, ще раз зупиняється на актуальності теми дисертації, наводить принципові моменти аналізу власного дослідження, звертає увагу на практичне значення одержаних наукових результатів. Ця заключна частина дисертації засвідчує високий теоретичний і практичний рівень дисертації, демонструє наукову кваліфікацію і професійну зрілість здобувача Кобись Т.О.

Висновки у кількості 9 обгрунтовані, цілком впливають із змісту роботи, поставленої мети, завдань роботи. Практичні рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи в широкій клінічній практиці сформульовані грамотно, логічно завершуючи викладення дисертації.

Список застосованої дисертантом наукової літератури відповідає вимогам, що викладені в документах ДАК, оформлений вірно, переважну більшість його складають літературні джерела, опубліковані в останні роки.

Таким чином, визначена у дисертаційній роботі Кобись Тетяни Олександрівни, мета дослідження досягнута, а поставлені завдання виконані повністю. Зміст автореферату висвітлює повністю основні положення дисертації та її результати.

В процесі рецензування роботи дисертанта принципових зауважень не виникло. Є поодинокі помилки при комп'ютерному наборі тексту дисертації. Бажано б скоротити деякі розділи дисертації, про що сказано раніше, але це – право автора. Має місце перевантаженість дисертації великою кількістю таблиць і малюнків, але це можливо для логічного викладення клінічного матеріалу докторської дисертації. Але виявлені недоліки не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

Робота добре продумана дисертантом, клінічний матеріал адекватно проаналізований, акуратно оформлений.

У порядку наукової дискусії вважаю за доцільне поставити до дисертанта декілька запитань:

1. Як Ви вважаєте, коли при прогресуванні демієлінізуючого процесу у хворих з РРРС має місце вже дифузне охоплення нервової системи, при тому, що поряд з прогресуванням неврологічних розладів можливі періоди суттєвого їх регресу (звичайно, у перші 1-3 роки захворювання), це запальний чи нейродегенеративний процес в мозку?
2. Який механізм дії застосованих Вами препаратів превентивної терапії?
3. Як Ви вважаєте, при визначенні ефективності призначеної Вами превентивної терапії, має значення попередня тривалість захворювання?



### **Висновок**

Дисертаційна робота Кобись Тетяни Олександрівни на тему «Перебіг та прогнозування активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи її корекції», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби», є завершеною науковою працею автора, є такою, що містить нове вирішення наукової проблеми з суттєвими значеннями для науки та практики, в ній отримано нові наукові обґрунтовані розробки в галузі неврології, що забезпечують розв'язання значної прикладної проблеми – удосконалення діагностики, лікування та прогнозування активності демієлінізуючого процесу при РС з 10-річним періодом спостереження на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейровізуалізаційного та нейроімунологічного дослідження.

Дисертація Кобись Т.О. за актуальністю теми, науковою новизною, достатнім обсягом проведених досліджень, вірогідністю отриманих результатів та практичною значимістю повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор Кобись Тетяна Олександрівна як науковий дослідник та кваліфікований лікар-невролог заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – «Нервові хвороби».

Офіційний опонент д.мед. н.,  
професор кафедри медицини

невідкладних станів

Національної медичної академії післядипломної  
освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Боброва В.І.