

ВІДЗИВ

офіційного опонента д.мед.н. професора Литвиненко Н.В. на дисертацію Кобись Тетяни Олександрівни «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 Д 26.613.01 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України

1. Актуальність теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами. Розсіяний склероз (РС) – хронічне захворювання центральної нервової системи, з демієлінізацією та дегенерацією нервових волокон, що вражає пацієнтів молодого та зрілого віку. Захворюваність на РС в світі складає 50-150 випадків на 100 000 населення, в Україні – 25 випадків на 100 000 населення. В Україні страждають на РС 20 000 осіб, вік пацієнтів – 12-55 років, 3% пацієнтів складають діти (Волошин П.В., 2005; Волошина Н.П., 2013). Проблема ранньої діагностики, прогнозу щодо перебігу розсіяного склерозу, особливо на початкових стадіях, до теперішнього часу залишається надзвичайно актуальною в усьому світі. Подальший прогноз активності перебігу розсіяного склерозу після першої клінічної атаки захворювання (клінічно ізольований синдром - КІС) та в перші роки від початку захворювання є дуже важливим для неврологів і пацієнтів у зв'язку з необхідністю прийняття рішення патогенетичного лікування з метою збереження працездатності.

Різні темпи прогресування захворювання і терміни досягнення вираженої інвалідизації зумовлюють інтерес до різних аспектів і особливостей клінічної активності демієлінізуючого процесу при РС, яка визначається частотою загострень та прогресуванням інвалідизації. Висока частота загострень у перші роки захворювання пов'язана з розвитком грубого неврологічного дефіциту при подальшому розвитку хвороби (Trojano M., 2007., Inusan S., 2010, Hutchinson M.,

2011). В останнє десятиріччя завершено багато досліджень, присвячених тривалому спостереженню за перебігом розсіяного склерозу, починаючи з його перших клінічних ознак, з метою визначення основних предикторів доброякісного та активного перебігу захворювання (Amato M.P., 2006, Sayao A.L., 2007, Rio J., 2009, Scalfari A., 2010, Hviid L.E., 2011). Незважаючи на широке застосування нейровізуалізаційних методик в моніторингу активності перебігу розсіяного склерозу та отриманні результати питання «клініко-радіологічного парадоксу», що полягає в дисоціації (невідповідності) клінічних проявів захворювання його МРТ-картині, ця проблема залишається остаточно не вирішеною. Враховуючи значення імунопатологічних розладів в патогенезі захворювання, нейроімунологічні дослідження підвищують діагностичні можливості та прогностичне значення окремих показників в розвитку активного перебігу, особливо з урахуванням клінічних ознак та даних нейровізуалізаційної картини. Водночас залишаються недостатньо висвітленими вплив частоти загострень на швидкість прогресування інвалідизації в різні періоди дослідження та їх взаємозв'язок.

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

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Кобись Т.О., яка присвячена прогностичній оцінці активності демієлінізуючого процесу на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейроімунологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження є 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 планами наукових досліджень кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, є фрагментом 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 2010-2013 рр.).

«Вивчити вплив імуномодульованих препаратів та симптоматичних засобів на ступінь інвалідизації і якість життя хворих на розсіяний склероз» (№ держреєстрації 0110U001487 2014-2016 рр.).

2. Ступінь обґрунтованості, достовірності основних положень і висновків, рекомендацій, сформульованих в дисертації. Дисертаційна робота виконана на достатньому клінічному матеріалі. Для досягнення поставленої мети було проведено клініко-інструментальне обстеження 180 осіб, хворих на РС. Контрольну групу представляли 25 осіб, що не мали захворювань центральної нервової системи відповідного віку та статі

В дисертації відображені результати тривалого комплексного клініко-інструментального дослідження із застосуванням сучасних нейровізуалізаційних (МРТ, МРС) та нейроімунологічних методів дослідження протягом визначених періодів дослідження. Клініко-неврологічне дослідження, яке відображало перебіг захворювання, включало реєстрацію рівня інвалідизації пацієнтів за шкалою EDSS протягом кожного періоду дослідження. Нейровізуалізаційні методи включали процедуру стандартного протоколу МРТ та МРС-дослідження. МРТ дослідження проводили до і після в/в введення контрастної речовини Gadovist 1.0. Оцінювали кількість гіперінтенсивних вогнищ на T2-зважених зображеннях, окремо визначали кількість вогнищ більших за 3 мм, кількість T1-вогнищ, Gd+ вогнищ в різні часові періоди. При МРС-дослідженні, спектри отримували в різних областях обох півкуль: як у вогнищах демієлінізації так в інтактній

тканині головного мозку. Досліджували рівень і співвідношення основних церебральних метаболітів NAA (N-ацетиласпартату), Cr (креатину), Cho (холіну), Lac (лактату), співвідношень NAA/Cr, Cho/Cr, Lac/Cr.

Для вивчення кількості Т- та В-лімфоцитів використовувались реакції спонтанного та комплементарного розеткоутворення, для визначення субпопуляцій Т-лімфоцитів використовувався тест з теофіліном.

Також визначалась концентрація цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП, ІФН-гамма в сироватці крові за допомогою твердофазного імуоферментного методу з використанням біотинстрептавідинової системи, яка підвищує чутливість та специфічність імуоферментного методу.

Проведено аналіз впливу засобів патогенетичної терапії 101 пацієнта на визначені критерії активності захворювання у порівнянні з групою пацієнтів (79 хворих), які не отримували патогенетичного лікування.

Аналіз матеріалу проведений з використанням сучасних методів математичної обробки інформації, що забезпечило високий рівень обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Усі положення та висновки аргументовані. Матеріал викладено послідовно та логічно, поставлена мета та визначені завдання дисертантом виконані.

3. Ступінь новизни наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладу у наукових працях. Новизну дослідження здобувача характеризують такі основні положення, що сформульовані в дисертаційній роботі.

Уперше на Україні проведено тривале спостереження за пацієнтами, починаючи з перших клінічних ознак захворювання з вивченням клінічних, нейровізуалізаційних та нейроімунологічних ознак активності захворювання. Протягом 10-річного спостереження за пацієнтами з РС показано взаємозв'язок перших клінічних проявів захворювання з визначенням виду ураження ФС та клінічної активності РС в коротко- та довгостроковому періоді дослідження,

характеру кореляційних зв'язків між частотою загострень і рівнем інвалідизації в різні періоди захворювання.

Уперше впродовж тривалого періоду спостереження на підставі зіставлення в різних клінічних групах активності захворювання показано достовірний вплив розмірів T2-осередків та кількості Gd⁺ осередків на її рівень та представлено динамічні зміни в процесі моніторингу.

Уперше 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.

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 захворювання.

Уперше встановлено, що на швидкість розвитку ранніх загострень достовірно впливає наявність ≥ 9 T2-вогнищ в дебюті захворювання, при цьому загальна кількість T2-осередків може клінічно не проявлятися на початку захворювання, але знаходити клінічний вихід у подальшому.

Уперше на підставі комплексного клініко-інструментального дослідження встановлено, що найвагомими предикторами досягнення високого рівня інвалідизації є кількість T2-осередків > 3 мм, інфратенторіальна локалізація осередків при КІС, зниження абсолютного рівня CD16⁺ лімфоцитів та підвищення CD19⁺ лімфоцитів, при збільшенні терміну захворювання – кількість T1-осередків.

Вперше в українській популяції вивчена ефективність групи декількох засобів патогенетичної терапії першої та другої лінії, доведена їх ефективність щодо зменшення частоти нових загострень і збільшення частки вільних від загострень пацієнтів при продовженні лікування. Вперше підтверджено

нейропротективний ефект терапії із застосування наталізумаба з достовірним збільшенням співвідношення NAA/Cr.

Отримані результати досліджень в цілому вносять нові знання в існуючі уявлення про перебіг розсіяного склерозу, його активність, предиктори загострень захворювання та особливості впливу препаратів превентивного лікування при тривалому застосуванні.

4. Важливість результатів дослідження для науки та практики, шляхи використання. Дисертантом запропоновано комплекс доступних і інформативних методів для оцінки активності перебігу розсіяного склерозу. Проведення запропанованого автором комплексного аналізу клінічних, нейровізуалізаційних, нейроімунологічних показників в процесі моніторингу перебігу РС дозволяє своєчасно виявляти хворих з високим ризиком активності захворювання.

Оцінка динаміки показників клінічної активності РС (рівня EDSS і частоти загострень) у зіставленні з МРТ-показниками активності захворювання, (кількістю T2-, T1- та Gd+осередків) підвищує прогностичну оцінку активного перебігу РС.

При визначенні предикторів активного перебігу захворювання дисертантом доведена необхідність застосовувати комплексний підхід до обстеження хворих на розсіяний склероз на підставі 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+осередків, рівня церебральних метаболітів NAA, Cho, Lac та окремих субпопуляцій лімфоцитів, прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові.

Проведений комплексний аналіз впливу клініко-параклінічних показників дозволив визначити комплекс предикторів активного перебігу захворювання в короткостроковій і довгостроковій перспективі: кількість T2-осередків > 3 мм, інфратенторіальна локалізація осередків при КІС, рівень CD16+ лімфоцитів та

CD19+ лімфоцитів в крові, при збільшенні терміну захворювання – рівень T1-осередків, загальна кількість T2-осередків ≥ 20 .

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

Обґрунтовано, апробовано і впроваджено в практику охорони здоров'я основні клінічні, МРС, МР-томографічні та нейроімунологічні критерії моніторингу перебігу РС, основні предиктори активності його перебігу в різні періоди захворювання (обмежено - клінічні лікарні м. Києва).

Основні результати досліджень впроваджені також у навчальний процес на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

5. Загальна характеристика дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Кобись Т.О. складається із вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, заключення, в якому представлений аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел використаної літератури. Дисертація викладена на 318 сторінках машинописного тексту. Список літературних джерел містить 430 джерел, серед яких 32 викладені кирилицею, 398 латиницею. Роботу проілюстровано 68 таблицями та 59 рисунками.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення виконаного дослідження, об'єкт, предмет дослідження, чітко формулює мету та 8 завдань роботи. Актуальність обраної теми чітко обґрунтована у вступі, чітко визначена мета роботи та поставлено 8 завдань. Наведені дані про апробацію та впровадження результатів проведеного дослідження.

Огляд літератури викладений на 55 сторінках друкованого тексту і складається з п'яти підрозділів 1.1.«Особливості клінічних проявів РС в залежності від активності захворювання активності РС»; 1.2 «Роль МРТ у

діагностиці і моніторингу активності РС»); 1.3.«Зміни церебральних метаболітів при МРС-дослідженні хворих на РС залежно від стадії та рівня інвалідизації захворювання»; 1.4 «Нейроімунологічні розлади та їх моніторинг у хворих на РС»; 1.5 «Сучасна патогенетична терапія хворих на РС».

В літературному огляді дисертантом представлені сучасні дані щодо особливостей клінічного перебігу розсіяного склерозу та його активності, починаючи з його перших ознак. Автором ретельно обговорюються питання щодо клінічної симптоматики дебюту захворювання для прогнозування подальшого перебігу РС, прогресування інвалідизації. Особливу увагу дисертант приділяє основним прогностичним факторам різних варіантів перебігу захворювання, питанням клінічної активності РС (частота загострень та швидкість прогресування інвалідизації). В огляді літератури також представлені сучасні дані нейровізуалізаційного обстеження при РС, які відбивають активність перебігу захворювання (кількість нових Т2-осередків, їх розміри, зміна в часі; наявність та кількість «активних» Т1-осередків, тощо). Дисертант наводить МРТ-прогностичні фактори несприятливого перебігу РС (наявність атрофічних змін при невеликій кількості вогнищ, наявність «чорних дірок» на ранніх стадіях захворювання, відсутність періодів «згасання МРТ-ознак активності, тощо», зупиняється на проблемі так званого «клініко-радіологічного парадоксу», підкреслює превалювання МРТ-активності над клінічними симптомами захворювання.

При обговоренні питання виявлення найбільш ранніх ознак автоімунного запалення автор наголошує на ролі методу магнітно-резонансної спектроскопії, яка дозволяє встановити взаємозв'язок рівня церебральних метаболітів (N-ацетіласпартату, холіну, лактату, креатину) із різними патофізіологічними механізмами розвитку та прогресування РС.

При аналізі сучасних літературних даних про динаміку змін нейроімунологічних показників при РС (Т-, В-лімфоцитів, НК-клітин, про- та протизапальних цитокінів) дисертант ставить задачу необхідності подальшого вивчення імунопатологічних розладів з метою визначення нових можливих

маркерів активності перебігу захворювання, прогнозування швидкості прогресування інвалідизації.

В огляді літератури також розкриті основні положення сучасних стратегій превентивного лікування РС, на основі аналізу великої кількості рандомізованих досліджень обговорені основні напрямки модифікуючої терапії.

Кожний підрозділ закінчується резюме щодо актуальності та необхідності висвітлення питань прогнозування активності демієлінізуючого процесу. В цілому бажано закінчити огляд літератури формуванням загального напрямку дослідження.

Критично розглянувши дані літератури дисертант робить справедливі висновки неоднозначно висвітленого впливу рецидивів захворювання і їх взаємозв'язку зі швидкістю прогресування інвалідизації. Проблема «клініко-радіологічного парадоксу», результат недавно завершених довгострокових досліджень вказують на актуальність подальшого вивчення і визначення нових предикторів активності захворювання. Водночас дисертант доводить, що в літературі недостатньо представлена характеристика і взаємозв'язок клінічних, МРТ, МРС та нейроімунологічних показників активності захворювання в різні періоди захворювання, починаючи з його перших ознак впродовж тривалого періоду спостереження.

Другий розділ «Матеріали і методи» присвячений клінічній характеристиці обстежених хворих та методам дослідження, викладений на 12 сторінках друкованого тексту. Важливим аспектом в цьому розділі дисертаційної роботи є використання комплексу сучасних методів дослідження, які дозволили оцінити клінічну активність захворювання за частотою загострень та рівнем EDSS. Автор провів обстеження 180 хворих на РС та 25 практично здорових осіб відповідного віку та статі. На початку підрозділу 2.1 встановлена неточність щодо тендерного розподілу основної групи, яку автор в подальшому виправляє в тексті.

Доля діагностики РС використані сучасні критерії МакДональда. Пацієнтам проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження на протязі VI періодів (дебют – 10 років спостереження). Хворі розподілені на 3 групи в залежності від

частоти загострень (низька, середня, висока частота), на 3 групи різної клінічної активності за шкалою EDSS (легкий, середній, виражений ступінь інвалідизації).

Автором застосовані сучасні нейровізуалізаційні методи: магнітно-резонансна томографія, магнітно-резонансна спектроскопія головного мозку. При МРТ-дослідженні головного мозку дисертант виділяв нейровізуалізаційні ознаки активності захворювання (визначення кількості T2-осередків, в тому числі з розмірами > 3мм, T1-осередків та Gd-накопичуючих осередків), при МР-спектроскопії - рівень церебральних метаболітів як в осередках демієлінізації так і в неушкодженій речовині головного мозку. Для визначення ролі імунної системи при різних варіантах прогресування РС застосовані сучасні методи нейроімунологічного дослідження: реакція спонтанного та комплементарного розеткоутворення (кількість Т-, В-лімфоцитів), тест з еуфіліном (субпопуляції Т-лімфоцитів), твердофазний імуоферментний метод з використанням біотинстрептавідинової системи (концентрація цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП, ІФН-гамма).

Хворі на РС були розподілені на 2 групи: 101 пацієнт отримував превентивну терапію, 79 пацієнтів не отримували патогенетичного лікування. В групі превентивної терапії були виділені групи: 1 група отримувала препарат авонекс (28 пацієнтів), 2 група – копаксон (24 пацієнта), 3 група – ребіф (29 пацієнтів), 4 група – тізабрі (20 пацієнтів).

Результати клініко-нейровізуалізаційно-імунологічного обстеження всіх пацієнтів в різні періоди захворювання оброблені сучасними статистичними методами, що дозволило автору встановити достовірні клінічні особливості перебігу РС та запропонувати сучасні підходи прогнозування активності демієлінізуючого процесу у хворих.

Розділ 3 «Характеристика клінічних особливостей перебігу РС» присвячений результатам дослідження клініко-неврологічних проявів захворювання, починаючи з його перших клінічних ознак, викладений на 27 сторінках друкованого тексту. Він складається з двох підрозділів – 3.1 «Клініко-неврологічні особливості проявів КІС як дебюту РРРС, взаємозв'язок з

подальшою клінічною активністю перебігу РС» та 3.2 «Клініко-неврологічна характеристика хворих з РС у залежності від активності перебігу захворювання у різні періоди дослідження». Дисертантом було визначено вид ураження функціональної системи при дебюті розсіяного склерозу та її кореляційний взаємозв'язок з частотою загострень, рівнем EDSS в кожному періоді спостереження. Також проведено аналіз динамічних змін частоти загострень та рівня EDSS, їх взаємозв'язок протягом тривалого терміну дослідження. Так, при визначенні довгострокової перспективи щодо визначення клінічної активності РС вид ураження функціональних систем при КІС мав тенденцію до зменшення кореляційних зв'язків з частотою загострень та збільшення рівня кореляційних зв'язків із ступенем інвалідизації за шкалою EDSS. Дисертантом переконливо доведено, що кореляційний зв'язок між частотою загострень та рівнем EDSS (основними показниками клінічної активності РС) визначався лише через 8-9 років від початку захворювання і не спостерігався в інші періоди дослідження.

Розділ 4 «Магнітно-резонансно-томографічні та нейроімунологічні особливості порушень у хворих на РС» присвячено результатам нейровізуалізаційного та лабораторного обстежень протягом встановлених періодів дослідження, викладений на 55 сторінках друкованого тексту. Важливими аспектами дослідження у четвертому розділі дисертації постають МРТ-характеристика пацієнтів починаючи з ініціального обстеження при перших клінічних ознаках захворювання та подальші динамічні зміни кількості осередків впродовж періодів дослідження, їх взаємозв'язок з клінічними проявами захворювання. Також представлені дані МРС-дослідження пацієнтів з динамічними змінами рівня та співвідношень основних церебральних метаболітів NAA/Cr, Cho/C, Lac впродовж визначених періодів дослідження в осередках демієлінізації і неушкодженій речовині головного мозку та рівень кореляційних взаємозв'язків з клінічними ознаками активності захворювання – частотою загострень та рівнем EDSS. При проведенні кореляційного аналізу автором встановлена відсутність кореляційних зв'язків між вираженістю ушкоджень головного мозку (за даними показників МРТ-дослідження) при КІС та

вираженістю клінічної активності РС в короткостроковій перспективі в II періоді спостереження. На основі результатів проведеного МР-спектроскопічного обстеження хворих дисертант встановив наявність сильного кореляційного зв'язку рівня лактату у вогнищах демієлінізації з частотою загострень, слабого достовірного кореляційного зв'язку співвідношення Cho/Cr в осередках демієлінізації та в інтактній тканині також із частотою загострень, зворотнього кореляційного зв'язку співвідношення NAA/Cr в локусі 1 із рівнем EDSS. Автор робить заключення, що рівень даних показників може бути розцінений в якості маркерів клінічної активності РС. Дисертантом проведене 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. Незважаючи на незначну статистично достовірну кількість зрушень імунологічних показників, автор підтвердив системність розладів окремих субпопуляцій лімфоцитів, становив взаємозв'язок абсолютного рівня НК-клітин, CD19+лімфоцитів з утворенням нових Т2-вогнищ за даними МРТ у хворих на РС.

При викладенні матеріалу має неточність щодо нумерації таблиць (таблиця 4.2.2).

Розділ 5 дисертаційної роботи «Взаємозв'язок факторів ризику активності РС та їх прогностичне значення» присвячено ретельному аналізу взаємозв'язків між клінічними, нейровізуалізаційними та нейроімунологічними проявами РС (викладений на 53 сторінках друкованого тексту).

В підрозділі 5.1 дисертантом застосовано метод Каплана-Майєра з оцінкою критерію Фішера з метою оцінки значення клініко-параклінічних показників активності перебігу РС. Оцінено кумулятивну ймовірність розвитку третього, шостого загострення в залежності від різної кількості осередків на початку захворювання та в різні періоди спостереження. Дисертантом також визначена швидкість досягнення рівня інвалідизації у 3.0 бали та 5.0 балів в залежності від різної кількості осередків, оцінений вплив рівня співвідношень церебральних метаболітів та нейроімунологічних показників на ризик виникнення загострень та

швидкість прогресування інвалідизації. Результатом отриманих даних був висновок дисертанта про зв'язок збільшення кількості T2-осередків із прогресуванням інвалідизації зі зростанням тривалості захворювання, кількості T1-вогнищ та зниження співвідношення NAA/Cr із прогресуванням інвалідизації через 3 та 6 років після дебюту захворювання.

В підрозділі 5.2 дисертантом проведено аналіз факторів ризику активності захворювання, що реєстрували в різні періоди дослідження та можливість їх впливу на активність захворювання в коротко- та довгостроковій перспективі. Застосовували метод 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 має значення наявність ≥ 9 T2-осередків, 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-осередків, зі збільшенням терміну захворювання – T1-осередків. Прогностичне значення для досягнення визначеного рівня інвалідизації також мали зниження рівня NAA/Cr, зменшення абсолютної кількості CD16+CD56+лімфоцитів та зростання кількості CD19+.

Визначення предикторів інвалідизації дозволило автору створити модель досягнення помірного рівня інвалідизації хворими на розсіяний склероз з індивідуалізованим врахуванням показників у кожного пацієнта.

Зауважень до викладеного матеріалу немає.

Розділ 6 присвячений впливу засобів патогенетичної терапії першої та другої лінії на клінічні, нейровізуалізаційні та нейроімунологічні показники активності захворювання та вивчена ефективність застосування вказаних засобів в чотирьох клінічних групах у порівнянні з групою пацієнтів, що не отримували патогенетичного лікування.

На ст. 226 має місце неточність нумерації групи хворих, яка не отримувала лікування (1-5 група), що виправлено в подальшому тексті.

Отримані результати впливу превентивного лікування на перебіг РС дозволило дисертанту зробити висновок про достовірне зменшення частоти загострень та стабілізацію рівня інвалідизації за шкалою EDSS при застосуванні всіх досліджуваних препаратів превентивної терапії. Дисертантом встановлено, що клінічний ефект патогенетичного лікування РС супроводжувався достовірним зменшенням загальної кількості T2-осередків та GD+-вогнищ. Вагомим досягненням можна вважати встановлення автором нейропротекторного ефекту терапії РС наталізумабом та глатимеру ацетатом на основі достовірного збільшення співвідношення NAA/Cr в період лікування.

Кожний розділ бажано закінчити списком наукових робіт за даною тематикою.

У **заключному розділі** проведено аналіз і узагальнення отриманих результатів, обґрунтування 8 висновків роботи. Висновки витікають із результатів проведеного дослідження і повністю відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Докладний порівняльний підхід та глибокий аналіз фактичних даних дозволили автору обґрунтувати ряд положень та рекомендацій, які мають вагомое теоретичне та практичне значення. Практичні рекомендації, надані в роботі доступні, активно впроваджені в роботу лікарняних закладів.

За темою дисертації опубліковано 41 наукова праця, з яких 24 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України та наукометричних, 6 – у зарубіжних виданнях, 12 – у матеріалах та збірниках тез наукових форумів; отримано 5 деклараційних патентів на корисну модель.

Принципових зауважень немає. Виявлено деякі стилістичні помилки (с. 88, 92, 131, 185, 232, 260, 270), які не вплинули на високий рівень виконання даної наукової роботи та її оцінку.

Водночас в дисертаційному дослідженні є певні питання, які я би хотіла винести до дискусії.

Запитання до здобувача:

- 1) Якими параметрами визначався термін від дебюту розсіяного склерозу до початку превентивної терапії?
- 2) Уточніть показання до призначалися препаратів превентивного лікування. Як відбувався розподіл хворих в групах «превентивної терапії» - «без превентивної терапії».
- 3) Чи затверджена карта обстеження пацієнта локальною етичною комісією при лікувально-профілактичному закладі, на базі якої проведено дослідження?
- 4) Уточніть схему лікування загострень розсіяного склерозу у хворих, які були обстежені при виконанні роботи? Чи можна допустити вплив пульс-терапії на імунний статус, цитокіновий профіль у даної когорти хворих?
- 5) Які за Вашими даними основні МРТ-предиктори виникнення клінічних загострень у хворих на розсіяний склероз?
- 6) Яке патофізіологічне підґрунтя змін основних церебральних метаболітів при розсіяному склерозі?
- 7) Якими саногенетичними процесами можна пояснити нейропротекторний вплив наталізумабу та глатимеру ацетату у хворих на розсіяний склероз при тривалому застосуванні?

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 Тетяни Олександрівни 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.,
завідувач кафедри нервових
хвороб з медичною генетикою
ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»

Литвиненко Н.В.