

ВІДЗИВ

офіційного опонента д.мед.н. професора Міщенко Т.С. 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.

Однією із актуальних проблем сучасної клінічної неврології є демієлінізуючі захворювання головного мозку. Розсіяний склероз (РС) займає лідируючу позицію в цій проблемі. Як і для інших країн світу проблема РС є актуальною для України. За даними офіційної статистики МОЗ України, щороку біля 2000 людей молодого та середнього віку вперше захворюють на РС. Початок захворювання в молодому віці, рання інвалідизація людей працездатного віку додає до медико-соціального аспекту ще й економічний.

В останні декілька десятиріч завдяки широкому впровадженню в клінічну практику методів нейровізуалізації змінились погляди на діагностику, патогенез цього захворювання, значно зросла його розповсюдженість. Суттєвий вплив на проблему етіології та патогенезу захворювання надали результати досліджень в галузі фундаментальних наук – нейроімунології, радіології, патофізіології. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі РС, ще багато питань щодо патогенезу, особливостей перебігу та прогнозу, діагностики цього захворювання залишаються невирішеними або дискусійними. Мало ефективним є і лікування хворих з цією патологією.

Тому, дисертаційна робота Кобись Т.О., яка присвячена прогностичній оцінці активності демієлінізуючого процесу на підставі динамічного

комплексного клініко-неврологічного, нейроімунологічного і магнітно-резонансно-томографічного досліджень є актуальною проблемою сучасної клінічної неврології.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає у тому, що вперше на основі результатів тривалого протягом 10 років комплексного клініко-інструментального, нейровізуалізаційного, нейроімунологічного методів досліджень встановлено особливості клінічного перебігу, структурних змін головного мозку, стану імунної системи у хворих на РС, виділено критерії прогнозу перебігу захворювання, оцінено ефективність лікування препаратами патогенетичної дії.

Дисертантом вперше проведено співставлений аналіз рівня церебральних метаболітів з клінічними проявами захворювання, що дало змогу підтвердити дифузність змін головного мозку у хворих з РС вже на ранніх стадіях захворювання та виявити кореляційні взаємозв'язки з активністю захворювання.

Доповнено знання щодо імунопатологічних механізмів розвитку та прогресування РС на основі вивчення взаємозв'язку окремих субпопуляцій лімфоцитів, цитокінів з деякими нейровізуалізаційними ознаками, клінічними проявами активності захворювання.

Дисертант показала, що на швидкість розвитку ранніх загострень достовірно впливає наявність ≥ 9 T2-вогнищ, виявлених при дебюті захворювання.

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

Встановлено, 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 патогенез, перебіг РС та його активність.

Практичне значення дослідження полягає у тому, що дисертантом було запропоновано комплекс доступних і інформативних методів для оцінки активності перебігу РС. Автором виділено найбільш значущі критерії прогнозу перебігу РС. Виявлені основні предиктори активності перебігу РС дозволяють своєчасно призначати патогенетичне превентивне лікування з метою впливу на клініко-параклінічні ознаки активності захворювання.

Дисертантом доведена необхідність застосовувати комплексний підхід до обстеження хворих на РС на підставі різних типів та рівня взаємозв'язків між частотою загострень, швидкістю прогресування інвалідизації, кількістю та розмірами Т2-вогнищ.

Обґрунтовано, апробовано і впроваджено в практику охорони здоров'я основні клінічні, нейровізуалізаційні, нейроімунологічні критерії моніторингу РС та основні предиктори активності його перебігу в різні періоди захворювання.

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 2010-2012 рр.); «Вивчити вплив імуномодульованих препаратів та симптоматичних засобів на ступінь інвалідизації і якість життя хворих на розсіяний склероз» (№ держреєстрації 0110U001487 2013-2016 рр.).

За темою дисертації опублікована 41 наукова робота, з яких 24 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України та наукометричних, у тому числі 16 – одноосібних, 6 – у зарубіжних виданнях, 9 – у матеріалах та збірниках наукових форумів, отримано 1 свідоцтво про

реєстрацію авторського права на твір, 5 деклараційних патенти на корисну модель.

Результати роботи обговорені на міжнародних та національних конгресах, конференціях.

Основні результати досліджень впроваджені в практику неврологічних відділень клінічних лікарень м. Києва, а також у навчальний процес на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Дисертаційна робота виконана на достатньому клінічному матеріалі. Для досягнення поставленої мети було проведено клініко-інструментальне обстеження 180 хворих на РС. Контрольну групу представляли 25 осіб відповідного віку, що не мали захворювань центральної нервової системи.

Дисертація викладена на 318 сторінках машинописного тексту та складається із вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, заключного розділу, в якому представлений аналіз та узагальнення результатів літератури. Список містить 430 літературних джерел, серед яких 32 викладені кирилицею, 398 латиницею. Роботу проілюстровано 68 таблицями та 59 рисунками.

У вступі чітко обґрунтована актуальність даної роботи, визначена мета та 8 завдань.

В літературному огляді дисертантом представлені сучасні погляди на епідеміологію, етіологію, патогенез, клінічні прояви, лікування РС. Цей розділ складається з п'яти підрозділів. Його викладено на 56 сторінках машинописного тексту. Автор доволі повно представила дані щодо особливостей клінічного перебігу, структурних змін головного мозку та нейроімунологічних показників РС в залежності від його активності починаючи з його перших ознак.

Критично розглянувши дані літератури дисертант робить висновки щодо маловідомих питань в проблемі перебігу та прогнозу РС, ефективності патогенетичної терапії цього захворювання.

Водночас дисертант доводить, що в літературі недостатньо представлена характеристика і взаємозв'язок клінічних, нейровізуалізаційних та нейроімунологічних показників активності захворювання в різні періоди захворювання.

Другий розділ присвячений клінічній характеристиці обстежених хворих та методам дослідження. В першому підрозділі наведена загальна характеристика обстежених хворих, у другому – опис застосованих методів дослідження. Слід відмітити, що використані методи дослідження сучасні та адекватні поставленій меті та завданням роботи.

У третьому розділі роботи представлено результати дослідження клініко-неврологічних проявів захворювання, починаючи з його перших клінічних ознак. Він складається з двох підрозділів. Цей розділ викладено на 27 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 12 рисунками та 9 таблицями.

У першому підрозділі представлені клініко-неврологічні особливості клінічно-ізолюваного синдрому (КІС) як дебюту рецидивуюче-ремітуючого (РРРС), а також його взаємозв'язок з подальшою клінічною активністю перебігу захворювання.

Дисертантом було визначено вид ураження функціональної системи при дебюті РС 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.

У другому підрозділі представлена клініко-неврологічна характеристика хворих з РС в залежності від активності перебігу захворювання у різні періоди дослідження. Результати тривалого клініко-

неврологічного динамічного обстеження із застосуванням клінічної шкали EDSS дали змогу оцінити особливості перебігу захворювання у цих хворих.

У четвертому розділі дисертації представлена МРТ-характеристика пацієнтів та нейроімунологічні особливості порушень у хворих на РС. Цей розділ роботи складається із 3-х підрозділів, його викладено на 57 сторінках машинописного тексту. У першому підрозділі цього розділу представлена МРТ-характеристика хворих на КІС та РРРС протягом тривалого періоду спостереження, взаємозв'язок з клінічними проявами активності захворювання. Показано в динаміці зміни кількості Т2-, в тому числі Т2-осередків > 3 мм, Т1- та Gd+ осередків впродовж періодів дослідження, їх взаємозв'язок з клінічними проявами захворювання. Автор встановила Отримані, що ступінь вираженості клініко-радіологічного парадоксу є різною. Так після шестирічного періоду спостереження має значення кількість Gd+ осередків, що корелює з частотою загострень, а також розміри Т2-осередків, що впливають на ступінь інвалідизації.

У другому підрозділі представлені дані магнітно-резонансної спектроскопії (МРС) пацієнтів в динаміці. Установлено зміни рівнів основних церебральних метаболітів (NAA/Cr, Cho/Cr) впродовж визначених періодів дослідження в осередках демієлінізації і неушкодженій речовині головного мозку. Проведено кореляційний взаємозв'язок церебральних метаболітів з клінічними ознаками активності захворювання – частотою загострень та рівнем EDSS.

Третій підрозділ цього розділу присвячено результатам імунологічного дослідження хворих на РРРС. Автор представляє взаємозв'язок одержаних результатів імунологічного дослідження з клінічними та нейровізуалізаційними проявами РС. За результатами проведених досліджень встановлено, що біомаркерами активності захворювання можна вважати рівень ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН-гамма, що статистично достовірно корелювали з частотою загострень та МРТ-запальною активністю.

Привертає увагу п'ятий розділ роботи, у якому викладено аналіз взаємозв'язків між клінічними, нейровізуалізаційними та нейроімунологічними проявами РС, що дозволило пошукачеві визначити прогностичні критерії його активності захворювання. Цей розділ викладено на 28 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 27 рисунками та 30 таблицями. Він складається із 2-х підрозділів.

Для визначення взаємозв'язку дисертантом було застосовувано 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. У другому підрозділі представлено аналіз предикторів прогресування інвалідизації при РС залежно від частоти загострень, нейровізуалізаційних та імунологічних показників. Дисертантом на підставі застосування статистичного методу відношення шансів проведено аналіз факторів ризику активності захворювання та можливість їх впливу на активність захворювання в коротко- та довгостроковій перспективі. 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 має зниження рівня NAA/Cr, зменшення абсолютної кількості CD16+CD56+лімфоцитів та зростання кількості CD19+. Із врахуванням вказаних предикторів розроблена прогностична модель досягнення помірною рівня інвалідизації.

У шостому розділі описана ефективність превентивної терапії при РРРС на основі проведення клінічних, нейровізуалізаційних та нейроімунологічних

показників активності захворювання. Автором вивчена ефективність застосування вказаних засобів першої та другої лінії терапії в чотирьох клінічних групах у порівнянні з групою пацієнтів, що не отримували патогенетичного лікування. Доведено вплив засобів патогенетичної терапії на рівень загострень, стабілізацію ступеня інвалідизації та зменшення кількості Gd+осередків.

У заключному розділі проведено аналіз і узагальнення отриманих результатів, наведені підсумки проведених досліджень. Дисертант висвітлює найбільш вагомні аспекти роботи та проводить обґрунтований аналіз власних результатів дослідження.

9 висновків роботи повністю відповідають на поставлені завдання роботи.

Зміст автореферату повністю висвітлює основні положення дисертації та її результати.

Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Кобись Т.О., хотілось би одержати відповіді на запитання:

1. На Вашу думку які фактори найбільш суттєво впливали на загострення захворювання у обстежених Вами хворих?

2. Як часто спостерігалась відсутність кореляційних зв'язків між клінічними проявами захворювання та структурними змінами головного мозку в різні періоди спостереження за хворими?

3. Чи був взаємозв'язок між ступенем вираженості церебральної атрофії та клінічними ознаками прогресування захворювання?

4. Які методи дослідження є найбільш чутливими для оцінки ефективності патогенетичного лікування хворих на РС?

Таким чином, дисертаційна робота Кобись Тетяни Олександрівни на тему «Перебіг та прогнозування активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи її корекції» є закінченим науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, достатнім обсягом проведених досліджень, вірогідністю отриманих результатів та практичною

значимістю повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент:

Керівник відділу судинної патології головного мозку

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології»

НАМН України, д-р мед. наук, професор

Міщенко

Т.С.