

## Відгук

офіційного опонента д. мед. н., зав. відділу вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ» Бачинської Н.Ю. на дисертаційну роботу Кирилюк С.Я. «Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу та вивчення ефективності сучасних методів його лікування» на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю нервові хвороби.

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

Актуальність дисертаційної роботи полягає в вивченні однієї з найбільш соціально значимої проблеми неврології – розсіяного склерозу. Увага до захворювання обумовлена не тільки тим, що страждають люди активного віку, а й постійним збільшенням кількості хворих на розсіяний склероз. Значний відсоток інвалідизації пацієнтів обумовлює актуальність вивчення різноманітних аспектів цієї патології.

Розсіяний склероз являється мультифакторіальним захворюванням, в ініціації і розвитку якого важливе місце належить генетичним, епігенетичним та зовнішнім факторам. Незважаючи на успіхи сучасних досліджень в області молекулярної біології, імунології, біохімії та генетики, що підтверджують вагому роль імунної аутоагресії в розвитку захворювання, патогенез розсіяного склерозу до кінця не визначений. Активно продовжується вивчення імунопатологічних процесів з виділенням їх біомаркерів. Останнім часом важливе значення приділяється когнітивним порушенням, психоемоційним змінам, розвитку втоми, рівню якості життя при розсіяному склерозі та їх зв'язку з імунопатологічними процесами.

Таким чином, актуальність даної роботи обумовлюється тим, що у хворих з розсіяним склерозом проведено ретельне дослідження по вивченню ролі аутоантитіл сироватки крові до гістону H1, основного білка мієліну та каталітичної активності абзимів сироватки крові в розвитку захворювання з урахуванням клінічних характеристик, когнітивного, психоемоційного стану,

проявів втоми та рівня якості життя. Комплексний аналіз методів анамнестичного, клініко-неврологічного, нейропсихологічного, імунологічного дослідження дозволив виявити важливі імунологічні показники сироватки крові хворих на розсіяний склероз при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості захворювання.

За мету роботи поставлено удосконалення діагностичної тактики та оптимізація лікування хворих на розсіяний склероз на підставі даних комплексного імунологічного та нейропсихологічного дослідження.

Для досягнення мети були окреслені задачі, серед яких ключовими були: вивчення стану когнітивних функцій, проявів депресії, втоми та показників якості життя у хворих на розсіяний склероз; дослідження зміни рівня аутоантитіл сироватки крові до основного білка мієліну та до гістону H1 при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості розсіяного склерозу; оцінка каталітичної активності абзимів сироватки крові хворих на розсіяний склероз, зокрема їх здатність руйнувати основний білок мієліну та гістон H1 в залежності від клінічних характеристик захворювання, а також вивчення впливу фінголімоду, альфа-ліпоєвої кислоти на когнітивні, психоемоційні порушення, втоми та показники якості життя у хворих на розсіяний склероз, і йодофолу – на прояви втоми.

Таким чином, актуальність обраного здобувачем напрямку наукових досліджень є беззаперечною, тема дисертаційної роботи є обґрунтованою та доцільною. Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідної роботи "Клініко-патогенетичні особливості хвороб нервової системи різного генезу (розсіяний склероз, епілепсія, вертебрoneврологічні патології, хвороба Паркінсона) в мешканців Західноукраїнського регіону" (державний реєстраційний номер – 0109U000018) на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Лабораторні дослідження за темою проведені у відділі регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України (м.Львів) в межах договору про науково-медичну співпрацю.

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

Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які наведені у дисертації Кирилюк Софії Ярославівни «Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу та вивчення ефективності сучасних методів його лікування» є обґрунтованими, підтверджені отриманими результатами.

В основу роботи було покладено результати обстеження 110 хворих з розсіяним склерозом, середній вік  $36,8 \pm 1,89$  років, тривалість захворювання –  $6,95 \pm 1,1$  років. Пацієнти або взагалі не приймали глюкокортикостероїди чи імуномодулюючу терапію, або приймали як мінімум за рік до проведеного дослідження. В контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб, середній вік яких становив  $36,85 \pm 3,63$  років.

Програма дослідження складалась з чотирьох етапів відповідно до поставленої мети і завдань дисертаційної роботи.

На першому етапі досліджень вивчались особливості когнітивних порушень, депресивних проявів, втоми та рівня якості життя у хворих на розсіяний склероз. Проведено кореляційний аналіз між даними соціально-демографічних, клінічних характеристик пацієнтів та показниками нейропсихологічних досліджень. На цьому етапі було обстежено 65 пацієнтів, середній вік яких складав  $37,17 \pm 1,33$  років, тривалість захворювання –  $7,83 \pm 0,97$  роки. В залежності від перебігу захворювання пацієнти були розподілені наступним чином: з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу – 38 (58,46%) хворих (43,08% – у стадії загострення, 15,38% – у ремісії), з вторинно-прогресуючим – 15 (23,08%), первинно-прогресуючим – 4 (6,15%), а у дебюті захворювання – 8 (12,31%). З легким ступенем інвалідизації було 24 (36,93%) особи, середнім – 30 (46,15%), тяжким – 11 (16,92%). Середній бал за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) становив  $4,3 \pm 0,17$ .

На другому етапі досліджень у 55 хворих на розсіяний склероз з попередньої вибірки вивчались антитіла сироватки крові до основного білка

мієліну та гістону H1 при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості розсіяного склерозу з урахуванням показників неврологічного дефіциту, когнітивного стану, втоми, депресивних проявів та якості життя.. Середній вік обстежених становив  $38,16 \pm 1,48$  років. Середня тривалість розсіяного склерозу –  $8,29 \pm 1,10$  років. З рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу було 32 (58,18%) хворих, (у стадії загострення – 40%, ремісії – 18,18%), з вторинно-прогресуючим – 14 (25,45%), первинно-прогресуючим – 4 (7,27%), у дебюті розсіяного склерозу – 5 (9,09%). Середній бал за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) –  $4,48 \pm 0,19$ .

На третьому етапі було проаналізовано каталітичну активність абзимів сироватки крові хворих на розсіяний склероз щодо гідролізу основного білка мієліну та гістону H1 залежно від клінічних характеристик захворювання.

На четвертому етапі вивчався вплив сучасних засобів імунomodуючої та метаболічної терапії (антиоксидантного спрямування) на перебіг розсіяного склерозу. Досліджувався вплив лікування фінголімодом на неврологічні, когнітивні, психо-емоційні порушення, прояви втоми, показники якості життя у 7 хворих з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу. Фінголімод призначався по одній таблетці 0,5 мг на день протягом року. Також оцінювали вплив альфа-ліпоєвої кислоти на неврологічні, когнітивні порушення, прояви втоми, рівень депресії та якості життя у 25 пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу, у стадії ремісії. Альфа-ліпоєва кислота призначалась у вигляді ін'єкцій препарату в дозі 600 мг (внутрішньовенно крапельно) 1 раз на добу протягом 5-ти днів, з подальшим пероральним прийомом (300 мг 2 рази на день 25 днів). Досліджувалась ефективність комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) у лікуванні втоми у 20 хворих з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу, у стадії ремісії. Йодофол призначався по одній таблетці (400 мг фолієвої кислоти та 75 мг калію йодиду) на день протягом трьох місяців.

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач хворим проводилися загально-клінічне, клініко-неврологічне, нейропсихологічні та імунологічні (імуноензимний аналіз, афінна хроматографія, спектрофотометрія для визначення рівня антитіл до гістону H1 та основного білка мієліну у сироватці крові) методи дослідження. Ступінь неврологічного дефіциту визначався за допомогою розширеної шкали ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS) та шкали ураження функціональних систем за J. Kurtzke (Functional System, FS). Оцінювання втоми проводилось за допомогою ряду шкал (шкали вираженості втоми, шкали, яка описує втому, модифікованої шкали впливу втоми). При дослідженні якості життя були використані шкала Функціональної Оцінки Розсіяного склерозу (Cella D.F., 1996) та Європейський Опитувальник Якості Життя, EuroQol-5D.

Обробку отриманих результатів проведено за допомогою програм Microsoft Excel, AtteStat, SPSS та Statistica 6.0. Для статистичного аналізу було використано середнє арифметичне та його стандартна похибка, критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, Вілкоксона, коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена.

Поданий у дисертаційній роботі фактичний матеріал у вигляді 48 таблиць та 9 рисунків з конкретними значеннями отриманих величин дозволяє критично оцінити обґрунтованість і достовірність результатів.

Автором сформульовано 7 висновків, які є вірогідними, достатньо обґрунтованими, об'єктивно висвітлюють увесь обсяг дослідження, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, логічно випливають із фактичного матеріалу, збігаються за змістом наукової роботи та мають практичне значення.

Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках друкованого тексту (основного тексту – 148 сторінок), складається з вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаної

літератури. Список літератури складається із 240 джерел (із них 70 – кирилицею та 170 – латиницею).

Таким чином, основні положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є логічними і обґрунтованими, про що свідчать достатня кількість обстежених хворих, доцільне використання сучасних і високоінформативних клініко-неврологічних, нейропсихологічних, імунологічних методів дослідження, якісна статистична обробка отриманих даних та високий науково-методичний рівень проведеного дослідження. Все вище зазначене дозволяє вважати наукові положення даної дисертації достовірними та обґрунтованими.

**Ступінь новизни наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Вперше на підставі проведених комплексних клінічних, нейропсихологічних та імунологічних досліджень вивчено діагностичну та прогностичну роль рівня аутоантитіл сироватки крові до гістону H1 у хворих на розсіяний склероз при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості захворювання. Вперше досліджено коливання рівня антитіл до гістону H1 та основного білку мієліну у сироватці крові пацієнтів в залежності від неврологічного та когнітивного стану, проявів депресії, втому, показників якості життя при розсіяному склерозі. Доведено, що антитіла до гістону H1 можуть розглядатися як додатковий діагностичний біомаркер, а також біомаркер активності патологічних неврологічних процесів при цьому захворюванні. Вперше встановлено зв'язок між високим рівнем антитіл основного білку мієліну у сироватці крові та розладами таких когнітивних функцій як динамічний праксис, здатність до концептуалізації, семантична категорія плинності мови і наявністю скарг на підвищену втому у хворих на розсіяний склероз. Вперше проведено порівняльний аналіз здатності імуноглобулінів класу G, очищених із сироватки крові пацієнтів з РС, гідролізувати основний білок мієліну і гістон H1.

Доведено, що препарат другої лінії імуномодуючої терапії фінголімод сприяв редукції проявів втоми, покращував такі когнітивні функції як здатність до концептуалізації, зорова пам'ять та показник якості життя у хворих на розсіяний склероз. Показано, що лікування альфаліпоєвою кислотою позитивно впливало на швидкість обробки інформації, прояви лобної дисфункції, показники якості життя хворих на розсіяний склероз, а застосування комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) виявилось ефективним при лікуванні втоми.

### **Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.**

Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 6 конференціях (в тому числі і міжнародних).

За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 робіт, серед яких – 9 статей (8 – у наукових фахових виданнях, що рекомендовані ДАК МОН України, 7 – у виданнях, що включені у науково-метричні бази даних, 1 – у міжнародному виданні) та 8 – тези наукових конференцій. За матеріалами дисертації отримано патент на корисну модель та розроблено 3 раціональні пропозиції.

Опубліковані праці та автореферат дисертації повністю відображають одержані здобувачем результати та викладені в дисертації наукові положення.

### **Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання.**

На підставі комплексного клінічного та імунологічного обстеження хворих на розсіяний склероз визначено нові діагностично-прогностичні показники захворювання з урахуванням їх зв'язку з нейропсихологічними порушеннями, проявами втоми та оптимізовано підходи до лікувальної тактики цих розладів. Доведено, що для діагностики розсіяного склерозу, визначення ступеня тяжкості, характеру перебігу захворювання важливо додатково проводити імунологічне дослідження рівня антитіл класу IgG до

гістону H1 та основно білка мієліну у сироватці крові пацієнтів. Показано, що рівень даних антитіл має зв'язок з тяжкістю неврологічних, когнітивних порушень, депресивних розладів і проявів втоми.

Показано, що визначення ензиматичної активності IgG сироватки крові щодо руйнування гістону H1 можна використовувати з метою оцінки тяжкості рецидивуючо-ремітуючого перебігу розсіяного склерозу.

Обгрунтовано, що включення показників когнітивного стану, депресивних проявів, втоми, якості життя у програму обстеження пацієнтів з розсіяним склерозом поряд із загальноприйнятим клініко-неврологічним оглядом дозволяє більш повно оцінити стан хворих та ефективність лікувальних заходів.

Доведено доцільність використання препарату другої лінії імунomodуючої терапії фінголімоду для лікування когнітивних порушень і втоми у пацієнтів з розсіяним склерозом. Встановлено, що використання альфа-ліпоєвої кислоти у комплексній терапії пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяним склерозом у стадії ремісії (що не приймали імунomodуючої терапії) призводить до покращення когнітивного стану, якості життя і зменшення втоми, а застосування комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) ефективно при лікуванні втоми.

### **Структура і зміст дисертації**

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список опрацьованих літературних джерел налічує 240 найменувань, з яких 70 – кирилицею та 170 – латиницею. Робота ілюстрована 48 таблицями, 9 рисунками.

**Вступ** чітко та повно доводить актуальність обраної теми. Здобувач змістовно показала велику злободенність даної проблеми, логічно окреслила межу між вивченими аспектами та невисвітленим у спеціальній літературі із



предмету дослідження та обґрунтувала мету дослідження, яка сформульована чітко і відповідає обсягу проведених досліджень. Методично вірно означені об'єкт та предмет дослідження, правильно вибрані методики – відповідно до визначеної мети. У вступі також викладено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, відомостей про апробацію та впровадження результатів дослідження. Особистий внесок здобувача визначений конкретно.

**Основна частина** дисертації розпочинається з огляду літератури за темою та обрання напрямів дослідження. **В огляді літератури**, присвяченому сучасним поглядам на імунопатогенез розсіяного склерозу, особливостям нейропсихологічних порушень, синдрому втоми та лікування, автор глибоко проаналізувала головні роботи з предмету дослідження, співставила різні точки зору на певні наукові питання, узагальнила та висвітлила основні напрямки, які потребують подальшого вивчення. Детально було проаналізовано сучасні уявлення про зв'язок імунобіологічних механізмів розвитку розсіяного склерозу з когнітивним дефіцитом, депресією, синдромом втоми при цьому захворюванні. Автор представила дані щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз, їх зв'язку з депресивними розладами, синдромом втоми і станом якості життя. Особлива увага присвячена ролі аутоантитіл, а також участі імуноглобулінів із каталітичною активністю в патогенезі розсіяного склерозу. Проаналізовано сучасний стан імунотерапії другої лінії та метаболічного лікування хворих на розсіяний склероз.

Здобувач чітко резюмувала ті сторони проблеми, які залишилися невирішеними і визначила місце свого дослідження у їх розв'язанні. Огляд літератури написаний грамотно, добре сприймається, підкреслює ерудицію та широку обізнаність автора з теми дисертації. Здобувач опрацювала велику кількість іноземних та вітчизняних джерел, що дозволило провести глибокий аналіз стану обраної наукової проблеми в світі.

У другому розділі «Матеріал та методи дослідження» наведена загальна характеристика обстежених хворих на розсіяний склероз з урахуванням діагностичних критеріїв Мак Дональда (2010) та контрольної групи (підрозділ 2.1), представлені застосовані методи дослідження (підрозділ 2.2).

В основу роботи було покладено результати обстеження 110 хворих з розсіяним склерозом, середній вік  $36,8 \pm 1,89$  років, тривалість захворювання –  $6,95 \pm 1,1$  років. Пацієнти або взагалі не приймали глюкокортикостероїди чи імуномодулюючу терапію, або приймали як мінімум за рік до проведеного дослідження. В контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб, середній вік яких становив  $36,85 \pm 3,63$  років.

Програма дослідження складалась з чотирьох етапів відповідно до поставленої мети і завдань дисертаційної роботи.

На першому етапі досліджень вивчались особливості когнітивних порушень, депресивних проявів, втоми та якості життя у хворих на розсіяний склероз. На цьому етапі було обстежено 65 пацієнтів, середній вік яких складав  $37,17 \pm 1,33$  років, тривалість захворювання –  $7,83 \pm 0,97$  роки. В залежності від перебігу захворювання пацієнти були розподілені наступним чином: з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу – 38 (58,46%) хворих (43,08% – у стадії загострення, 15,38% – у ремісії), з вторинно-прогресуючим – 15 (23,08%), первинно-прогресуючим – 4 (6,15%), а у дебюті захворювання – 8 (12,31%). З легким ступенем інвалідизації було 24 (36,93%) особи, середнім – 30 (46,15%), тяжким – 11 (16,92%). Середній бал за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) становив  $4,3 \pm 0,17$ .

На другому етапі досліджень у 55 хворих на розсіяний склероз з попередньої вибірки вивчались антитіла сироватки крові до основного білка мієліну та гістону H1 при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості розсіяного склерозу з урахуванням показників неврологічного дефіциту, когнітивного стану, втоми, депресивних проявів та рівня якості життя. Середній вік обстежених становив  $38,16 \pm 1,48$  років. Середня тривалість розсіяного склерозу –  $8,29 \pm 1,10$  років. З рецидивуючо-ремітуючим

перебігом розсіяного склерозу було 32 (58,18%) хворих, (у стадії загострення – 40%, ремісії – 18,18%), з вторинно-прогресуючим – 14 (25,45%), первинно-прогресуючим – 4 (7,27%), у дебюті розсіяного склерозу – 5 (9,09%). Середній бал за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) –  $4,48 \pm 0,19$ .

На третьому етапі було проведено вичення каталітичної активності абзимів сироватки крові хворих на розсіяний склероз щодо гідролізу основного білка мієліну та гістону H1 залежно від клінічних характеристик захворювання. Протеолітичну активність препаратів IgG, очищених із сироватки крові визначали на прикладі 6 пацієнтів, у яких було виявлено найбільшу різницю між рівнями антитіл до гістону H1 та основного білка мієліну у сироватці крові. Середній вік хворих –  $32,5 \pm 4,7$  років, середня тривалість хвороби –  $6 \pm 1,7$  років, бал за шкалою EDSS –  $5,25 \pm 1,1$ . Четверо осіб мали середній ступінь тяжкості розсіяного склерозу за шкалою EDSS, двоє – тяжкий. Четверо обстежених було із рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу (двоє у стадії загострення, двоє – ремісії), один хворий – із первинно-прогресуючим перебігом і ще один пацієнт знаходився у стадії дебюту.

На четвертому етапі вивчався вплив сучасних засобів імунomodуючої та метаболічної терапії (антиоксидантного спрямування) на перебіг розсіяного склерозу. Досліджувався вплив лікування фінголімодом на неврологічні, когнітивні, психо-емоційні порушення, прояви втоми, показники якості життя у 7 хворих з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу. Ці особи попередньо більше двох років приймали бета-інтерферони, проте через відсутність позитивного ефекту їх застосування було відмінено. Середній вік пацієнтів становив  $31 \pm 2,7$  років, середня тривалість хвороби –  $8,1 \pm 2,5$  років, а бал за шкалою EDSS –  $4,9 \pm 0,6$ . Фінголімод призначали по одній таблетці 0,5 мг на день протягом року. Також оцінювали вплив альфа-ліпоєвої кислоти на неврологічні, когнітивні порушення, прояви втоми, рівень депресії та якості

життя у 25-ти пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу, у стадії ремісії, середнім віком –  $36,8 \pm 2,3$  років, тривалістю хвороби –  $5,5 \pm 0,9$  років. Середній бал за шкалою EDSS відповідав  $4,1 \pm 0,2$ . Альфа-ліпоєва кислота призначалась у вигляді ін'єкцій препарату в дозі 600 мг (внутрішньовенно крапельно) 1 раз на добу протягом 5-ти днів, з подальшим пероральним прийомом (300 мг 2 рази на день 25 днів). Досліджувалась ефективність комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) у лікуванні втоми у 20-ти хворих з рецидивуючо-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу, у стадії ремісії, середнім віком –  $35,4 \pm 1,9$  років, тривалістю хвороби –  $5,4 \pm 1$  років та балом за шкалою EDSS –  $4,1 \pm 0,2$ . Йодофол призначався по одній таблетці (400 мг фолієвої кислоти та 75 мг калію йодиду) на день протягом трьох місяців.

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач були застосовані наступні методи дослідження: анамнестичний, загально-клінічний, клініко-неврологічний, нейропсихологічний (покроковий слуховий серійний тест на додавання, батарея тестів лобної дисфункції, методика Ф.Є. Рібакова, методика А.Р. Лурія, таблиці Шульте, шкала депресії Бека), імунологічний (імуноензимний аналіз, афінна хроматографія, спектрофотометрія для визначення рівня антитіл до гістону H1 та основного білка мієліну у сироватці крові). Ступінь неврологічного дефіциту визначалась за допомогою розширеної шкали ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS) та шкали ураження функціональних систем за J. Kurtzke (Functional System, FS). При дослідженні якості життя були використані шкала Функціональної Оцінки Розсіяного склерозу (Cella D.F., 1996) та Європейський Опитувальник Якості Життя, EuroQol-5D.

Обробку отриманих результатів проведено за допомогою програм Microsoft Excel, AtteStat, SPSS та Statistica 6.0. Для статистичного аналізу було використано середнє арифметичне та його стандартна похибка, критерії Стюдента, Манна-Уїтні, Вілкоксона, коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена.

**Третій розділ** дисертації присвячений вивченню когнітивних порушень (підрозділ 3.1), депресивних розладів (підрозділ 3.2), синдрому втоми (підрозділ 3.3) та оцінки якості життя (підрозділ 3.4) у хворих на розсіяний склероз, а також аналізу впливу депресії, втоми та якості життя на показники когнітивних функцій.

Встановлено, що когнітивні порушення є важливими у структурі розсіяного склерозу, корелюють із показниками неврологічного дефіциту, депресії, синдрому втоми, залежать від віку, рівня освіти, характеру роботи, рівня інвалідизації пацієнтів, типу перебігу захворювання, вираженості втоми та депресивної симптоматики. При наростанні когнітивних порушень погіршується якість життя хворих.

**Четвертий розділ** присвячений вивченню аутоантитіл класу імуноглобулінів G до основного білка мієліну та гістону H1 як біологічним маркерам розсіяного склерозу.

Для пошуку нових маркерів перебігу розсіяного склерозу було проведено порівняльний аналіз вмісту у сироватці крові пацієнтів з розсіяним склерозом антитіл IgG, специфічних щодо гістону H1 та основного білка мієліну. Встановлено, що у сироватці крові хворих на розсіяний склероз присутні антитіла класу IgG до гістону H1 та основного білка мієліну незалежно від віку, статі, тривалості патологічного процесу, ступеня інвалідизації, наявності загострення чи ремісії при рецидивуючо-ремітуючому перебігу розсіяного склерозу. Рівень антитіл до гістону H1 був достовірно вищим у порівнянні з рівнем антитіл до основного білка мієліну. Встановлено також прямий кореляційний зв'язок між рівнями цих обох антитіл ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ ). На думку автора, виявлення антитіл до гістону H1 у сироватці крові пацієнтів з розсіяним склерозом можна використовувати як більш точний діагностичний маркер захворювання, порівняно з антитілами до основного білка мієліну. Вивчено залежність рівня зазначених антитіл у сироватці крові хворих на розсіяний склероз від демографічних та клінічних характеристик. Встановлено зв'язок рівня даних антитіл з показниками

когнітивних функцій, депресії, втоми та якості життя обстежених. Відповідно до отриманих результатів, вираженість неврологічного дефіциту пацієнтів з розсіяним склерозом пов'язана більшою мірою із зростанням рівня антитіл до гістону H1 у сироватці крові. В той же час антитіла до основного білка мієліну – важливі учасники патогенезу захворювання уже в дебюті патологічного процесу та при рецидивуючо-ремітуючому перебігу розсіяного склерозу з частими загостреннями. Гірші показники когнітивної діяльності, депресивних проявів відзначалися при більш високому рівні антитіл щодо гістону H1 у сироватці крові хворих на розсіяний склероз. Вищі рівні антитіл як до гістону H1, так і до основного білка мієліну спостерігалися при гірших показниках втоми та якості життя.

**П'ятий розділ** дисертаційної роботи присвячений визначенню каталітичної активності імуноглобулінів сироватки крові хворих на розсіяний склероз, показана її роль як діагностичного і прогностичного маркера при цьому захворюванні.

У сироватці крові хворих на розсіяний склероз із різним вмістом аутоантитіл до гістону H1 та основного білка мієліну присутні абзими, здатні руйнувати основний білок мієліну. У деяких осіб додатково відбувалося руйнування гістону H1, особливо при рецидивуючо-ремітуючому перебігу розсіяного склерозу у стадії загострення. Це дозволило припустити, що каталітичну активність Ig до гістону H1 можна використовувати як діагностичний і прогностичний маркер активності патологічних процесів при розсіяному склерозі.

**В шостому розділі** показано вплив ряду препаратів імуномодулюючої та метаболічної терапії на перебіг розсіяного склерозу. Зокрема, вплив препарату другої лінії патогенетичної терапії фінголімоду на показники когнітивних порушень, депресії, синдрому втоми, якості життя (підрозділ 6.1.). В підрозділі 6.2. представлені результати застосування альфа-ліпоєвої кислоти при розсіяному склерозі, встановлена динаміка когнітивних показників, проявів депресії, синдрому втоми, якості життя. Результати

використання препарату метаболічної терапії йодофолу при лікуванні синдрому втоми у хворих на розсіяний склероз представлені в підрозділі 6.3.

У **прикінцевому розділі**, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, здобувач наводить підсумкову оцінку виконаної роботи. Автор розставляє логічні акценти на найбільш вагомих аспектах проблеми, що вивчались у роботі, ще раз зупиняється на актуальності теми дисертації, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів. Ця заключна частина засвідчує високий практичний та теоретичний рівень дисертації, демонструє професійну зрілість та наукову кваліфікацію.

Висновки у кількості 7 є обґрунтовані, цілком впливають із змісту роботи, поставленої мети та завдань дослідження.

Здобувачем наведені практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в практичній діяльності.

#### **Загальний висновок.**

За своїм планом робота відповідає встановленим вимогам ДАК України до кандидатських дисертацій. Оформлення дисертації та автореферату відповідає сучасним вимогам. Дослідження проведене на високому методичному рівні з використанням адекватних та сучасних високоінформативних діагностичних і статистичних методик, що відповідають меті роботи. На етапі планування роботи дисертант врахував основні правила біоетики, що підтверджено висновком комітету з біоетики.

Отже, поставлені здобувачем мета і завдання дисертаційної роботи вирішені повністю. Зміст автореферату відображає основні положення дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до оформлення та змісту дисертаційної роботи та автореферату немає. В той же час звертають на себе увагу окремі неточності, технічні помилки, пропуски та ін.

В порядку дискусії хочу запропонувати дисертанту наступні запитання.

1. Який характер моніторингу когнітивного стану у хворих на розсіяний склероз Ви можете запропонувати в залежності від клінічних проявів, перебігу, ступеня тяжкості захворювання?
2. Чим можна пояснити практично однакові рівні аутоантитіл до гістону H1 та основного білка мієліну у сироватці крові хворих при значних проявах втоми згідно проведеного опитування пацієнтів за шкалами FSS, MFIS та FDS?
3. Яка була переносимість лікування фінголімодом хворих на розсіяний склероз у Вашому дослідженні? Чи були побічні ефекти (які, в якому проценті випадків, коли виникали) при застосуванні фінголімоду?

### **Висновок.**

Дисертаційна робота Кирилюк Софії Ярославівни «Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу та вивчення ефективності сучасних методів його лікування» є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну проблему підвищення ефективності діагностики розсіяного склерозу із застосуванням імунологічних та нейропсихологічних досліджень та оптимізації лікувальної тактики хворих.

Актуальність теми дисертації, наукова новизна, високий методичний рівень, обсяг проведених досліджень, достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій, їх теоретичне та практичне значення дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Кирилюк Софії Ярославівни «Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу та вивчення ефективності сучасних методів його лікування» повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника»,



затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а дисертант заслуговує присвоєння звання кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби.

Доктор медичних наук,  
зав. відділу вікової фізіології та  
патології нервової системи ДУ  
“Інститут геронтології  
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ”

Н.Ю.Бачинська