

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Волошиної Наталії Петрівни на дисертаційну роботу «Клініко-
патогенетичні особливості розсіяного склерозу та вивчення ефективності
сучасних методів його лікування» Кирилюк Софії Ярославівни, подану в
Спеціалізовану Вчену раду Д 26.613.01 при Національній медичній академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби**

Актуальність теми дисертації. Розсіяний склероз (РС) є поширеним аутоімунним демієлінізуючим нейродегенеративним захворюванням ЦНС, яким страждають більше мільйона людей в усьому світі. РС - найбільш часта нетравматична причина інвалідизації осіб молодого, а останнім часом і дитячого віку. Тому проблема РС є не тільки медичною, а також соціально-економічною.

Незважаючи на те, що це захворювання було описано більше 150 років тому, тільки в кінці минулого століття стали можливими ефективні методи патогенетичного лікування. Це пов'язано, перш за все, з поглибленням знань в області генетики, біохімії, молекулярної біології, імунології патологічного процесу, удосконаленням методів нейровізуалізації, а також появою стандартизованих методик оцінки ефективності того чи іншого способу лікування захворювання, однак багато аспектів патогенезу, клінічного перебігу, прогнозу та адекватного лікування потребують подальшого дослідження. Науковий інтерес має вивчення імунопатогенетичних механізмів розвитку розсіяного склерозу та їх кореляції з клінічними проявами захворювання, зокрема, з нейропсихологічними порушеннями. Найбільш важливим є пошук біомаркерів імунопатологічних процесів при РС, які б визначали його клінічний перебіг та прогноз. В останній час привертає увагу вивчення ролі аутоантитіл в ініціації патологічних процесів, а також його значення у якості маркера деструкції мієлінових оболонок, що відкриває нові перспективи у діагностиці та прогнозуванні перебігу РС.

Все вищевказане зумовлює безперечну актуальність обраного напрямку дослідження з вивченням діагностичної та прогностичної ролі автоантитіл до гістону H1 і основного білка мієліну (ОБМ) при РС залежно від клінічних особливостей захворювання та пошуку способів їх корекції, а мета роботи є аргументованою, доцільною та своєчасною.

Метою дослідження стало удосконалення діагностичної тактики та оптимізація лікування хворих на РС на підставі даних комплексного імунологічного та нейропсихологічного досліджень.

Завдання дослідження цілком формують основні напрямки виконання поставленої мети.

Зв'язок теми дисертаційної роботи

з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Кирилюк С.Я. виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького «Клініко-патогенетичні особливості хвороб нервової системи різного генезу (розсіяний склероз, епілепсія, вертеброневрологічні патології, хвороба Паркінсона) в мешканців Західноукраїнського регіону» (Державний реєстраційний номер – 0109U000018).

Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних

наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих

у дисертації

Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Дисертаційна робота базується на достатній кількості досліджень з використанням комплексу сучасних адекватних поставлених меті і завданням методик: клініко-неврологічних, нейропсихологічних (Покроковий слуховий серійний тест на додавання, батарея тестів лобної дисфункції, методика Ф.Є. Рібакова, методика А.Р. Лурія, таблиці Шульте, шкала депресії Бека), визначення проявів втоми

(шкала вираженості втоми, шкала, яка описує втому, модифікована шкала впливу втоми), оцінка якості життя (опитувальник Функціональної оцінки розсіяного склерозу, Європейський опитувальник якості життя), імунологічних (імуноензимний аналіз, афінна хроматографія, спектрофотометрія для визначення рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ антитіл у сироватці крові) та статистичних. Отримані результати опрацьовані з використанням необхідних статистичних критеріїв, у тому числі Шапіро-Франсіа, Манна-Уїтні, Вілкоксона, Стюдента, Пірсона та Спірмена. Інформативність комплексу методів дослідження, які використані в роботі та об'єм клінічного та експериментального матеріалу є достатніми для обґрунтування наукових положень.

У дисертаційній роботі представлений великий фактичний матеріал у вигляді 47 таблиць і 9 рисунків та конкретного описання отриманих даних також дає можливість оцінити обґрунтованість та достовірність результатів дослідження, проведеного здобувачем. Висновки і практичні рекомендації добре аргументовані, логічно пов'язані зі змістом дисертації, повністю відповідають меті і поставленим завданням.

Згідно сучасних вимог перед початком виконання роботи було проведено біоетичне дослідження (протокол ДЗ «Львівський національний медичний університет» № 2, від 18 лютого 2013 року) і отримано дозвіл на проведення даного дисертаційного дослідження.

Наукова новизна та теоретична значимість отриманих результатів

Автором у дисертаційній роботі на підставі проведених клінічних, нейропсихологічних та імунологічних досліджень вперше вивчено діагностичну та прогностичну роль анти-гістон Н1 антитіл сироватки крові хворих на розсіяний склероз при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості захворювання. Вперше визначено коливання рівня автоантитіл до гістону Н1 та основного білка мієліну (ОБМ) у сироватці крові пацієнтів залежно від стану неврологічних, нейропсихологічних функцій, втоми та показників якості життя. Вперше встановлено, що спорідненість автоантитіл

до гістону H1, а також їх рівень у сироватці крові хворих на розсіяний склероз були значно вищими у порівнянні зі спорідненістю цих же зразків до ОБМ. Дисертантка вперше висловила припущення, що анти-гістон H1 антитіла відіграють важливу роль у патогенезі розсіяного склерозу та можуть слугувати діагностичним, а також прогностичним маркером як неврологічних так і нейропсихологічних порушень.

Кирилюк С.Я. вперше встановлено, що рівень анти-ОБМ антитіл у сироватці крові хворих залежить не лише від вираженості неврологічного дефіциту, але і від стану втоми та розладів динамічного праксису, здатності до концептуалізації, семантичної категорії плинності мови.

Вперше проведено порівняльний аналіз здатності імуноглобулінів класу G, очищених із сироватки крові пацієнтів з розсіяним склерозом, гідролізувати ОБМ і гістон H1.

Дістало подальший розвиток вивчення особливостей когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз з використанням міжнародних адаптованих тестів та опитувальників.

Вперше доведено, що препарат другої лінії імуномодулюючої терапії, фінголімод сприяв редукції синдрому втоми, покращував когнітивні функції та рухливість як показник якості життя у обстежених осіб. Вперше показано, що лікування альфа-ліпоєвою кислотою позитивно впливало на когнітивні функції (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 та зменшувало прояви втоми.

Практичне значення отриманих результатів

Практична цінність проведених досліджень спрямована на підвищення якості діагностики, визначення активності перебігу та лікувальної тактики розсіяного склерозу. Отримані дисертанткою, на підставі комплексного клінічного та імунологічного обстеження хворих на розсіяний склероз, результати роботи сприяли визначенню нових діагностично-прогностичних

показників розсіяного склерозу з урахуванням їх зв'язку з нейропсихологічними порушеннями, внаслідок чого оптимізовано підходи до лікувальної тактики цих розладів.

Доведено, що для діагностики РС, визначення ступеня тяжкості, характеру перебігу захворювання важливо додатково проводити імунологічне дослідження рівня антитіл класу IgG до гістону H1 у сироватці крові пацієнтів. Обґрунтовано, що рівень даних антитіл дозволяє оцінити тяжкість як неврологічного дефіциту так і когнітивних порушень, депресивних проявів, внаслідок чого. Показано доцільність дослідження анти-ОБМ антитіл у сироватці крові хворих як додаткового критерію для діагностики розсіяного склерозу та оцінки тяжкості неврологічного дефіциту, внаслідок чого, а також розладів таких когнітивних функцій як динамічний праксис, здатність до концептуалізації, семантична категорія плинності мови.

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

Обґрунтовано, що у програму обстеження пацієнтів з розсіяним склерозом, поряд з загальноприйнятим клініко-неврологічним оглядом, доцільно включати визначення показників когнітивних функцій, депресивних проявів, внаслідок чого, якості життя, що дозволить більш повно оцінити стан хворих, ефективність лікувальних заходів та оптимізувати програми медико-соціальної підтримки.

Доведено доцільність використання препарату другої лінії патогенетичної терапії фінголімоду для лікування когнітивних порушень та внаслідок чого у пацієнтів з розсіяним склерозом. У схему комплексного лікування хворих також варто включати альфа-ліпоєву кислоту для покращення когнітивних функцій та комбінований препарат фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофол) для зменшення проявів.

Практичне значення дослідження підтверджується впровадженням його у лікувальну практику неврологічних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, Комунальної установи «Одеська обласна клінічна лікарня», Київської

міської клінічної лікарні №9, Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня центральної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова, Комунальної установи «6-а міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, Комунального закладу «Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка», Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні, відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології психіатрії та наркології національної академії медичних наук України», у навчально-педагогічний процес кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри неврології та нейрохірургії Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет».

Повнота викладення результатів роботи в публікаціях

Результати дисертаційної роботи достатньо відображені у 17 наукових роботах, з яких 7 наукових статей за матеріалами власних досліджень (6 у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, включених в міжнародні наукометричні бази, 1 стаття – в іноземному виданні), 2 статті – огляди літератури, 8 тез доповідей у збірниках конференцій та з'їздів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Кирилюк Софії Ярославівни, написана українською мовою, оформлена згідно вимог ДАКу України, побудована за традиційною схемою, викладена на 203 сторінках комп'ютерного тексту, з яких основна частина викладена на 148 сторінках. Робота включає вступ, огляд літератури, розділ про матеріали і методи досліджень, 4 розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатки. Робота ілюстрована 47 таблицями та 9 рисунками. Список використаних джерел містить 240 посилань, з них 70 – кирилицею, 170– латиною.

У вступі автором обґрунтовані актуальність теми, мета та її завдання, відмічений зв'язок з науковими програмами. Мета роботи чітко сформульована, методики обстеження хворих адекватні. У вступі також викладено наукову новизну роботи, її практичне значення, наведені дані про апробацію результатів дисертації та особистий внесок дисертанта.

Розділ 1 «Огляд літератури» присвячений досконалому аналізу сучасних поглядів на імунопатогенез РС, особливості когнітивних порушень, депресії, втоми та їх зв'язку з імунологічними механізмами розвитку РС.

Дисертантом підкреслено, що запальну демієлінізацію та нейродегенеративні процеси розглядають як основні патологічні процеси, які лежать в основі розвитку когнітивних порушень (КП) при РС. Патологічні зміни, що відбуваються у білій та сірій речовині внаслідок цих процесів, корелюють із тяжкістю КП. Також проведено аналіз досліджень останніх років щодо КП, депресії та втоми при РС та їх кореляцію з імунологічними показниками. Особливо слід зазначити, що у цьому розділі дисертант надала аналіз сучасних уявлень про участь автоантитіл, які відіграють ключову роль не тільки у патогенезі РС, але і при інших нейродегенеративних захворюваннях.

Таким чином, зазначила дисертант, дослідження імунопатогенезу РС з позиції нових поглядів та наукових розробок, за допомогою сучасних технологій та методик дослідження є дуже актуальним. Практично немає досліджень, які б визначали діагностичне та прогностичне значення рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у залежності від ступеня тяжкості, типу перебігу РС, а також нейропсихологічних особливостей пацієнтів.

Окремий підрозділ присвячений застосуванню лікарських засобів патогенетичного та метаболічного спрямування у лікуванні хворих на РС із метою впливу на нейропсихологічні функції та втому.

У висновку літературного огляду автором окреслені основні напрямки запланованої дисертаційної роботи. Дисертанткою опрацьовано багато літературних джерел, що дозволило підкреслити основні положення, які потребують подальшої розробки, визначити мету та завдання дослідження.

Проведений у цьому розділі аналіз свідчить про обізнаність автора із станом даної наукової проблеми. Результати цього розділу висвітлені у двох друкованих працях.

Розділ 2 «Матеріал та методи дослідження». У цьому розділі подана клінічна характеристика хворих на розсіяний склероз усіх чотирьох етапів дисертаційного дослідження, перелік і характеристика застосованих методів досліджень. Крім загальноприйнятих клінічних обстежень, використані сучасні опитувальники і шкали для визначення когнітивних порушень (5 методик), депресивних розладів (шкала Бека), втоми (3 опитувальники), якості життя (2 анкети) та імунологічні лабораторні методи для визначення рівня імуноглобулінів G до основного білка мієліну і гістону H1 і дослідження їх протеолітичної активності. При аналізі даного розділу видно, що Кирилюк С.Я. має ґрунтовні знання про ці методики дослідження, багатьма з них володіє особисто, а самі методики є високоінформативними, об'єктивними і достатніми для одержання вірогідних даних.

Розділ 3 присвячений аналізу когнітивних порушень депресивних проявів, втоми і якості життя у хворих на РС. Дисертантка підкреслила, що вищезазначені порушення зі значною частотою зустрічаються у пацієнтів з РС, що співпадає з наведеними в огляді літератури даними. Встановлено, що на стан когнітивних функцій впливає наявність чи відсутність зайнятості хворих, характер праці, рівень освіти, тип перебігу патологічного процесу, ступінь неврологічного дефіциту, депресивної симптоматики, втоми. Наявність когнітивних розладів погіршує показники якості життя.

Ці положення знайшли своє відображення у висновках. Результати дослідження викладені у цьому розділі, висвітлені у 5 друкованих працях.

Розділ 4 «Автоантитіла класу імуноглобулінів G до основного білка мієліну та гістону H1 як біологічні маркери РС» дуже ємний, складається з 3-х підрозділів. Привабливим виглядає застосування дисертанткою на початку кожного розділу порівняльного аналізу наявних даних щодо проблеми, яка розглядається та її поглядів на подальше розв'язання дискусійних та маловивчених питань. Так, наведені автором літературні дані вказують на те,

що у сироватці крові пацієнтів з РС можуть бути присутні IgG-АТ до гістону Н1. Дисертантка припустила, що ймовірно, присутність анти-гістон Н1 авто-АТ у сироватці крові хворих на РС відображає певні автоімунні процеси, залучені у патогенезі цього захворювання. Тому, для пошуку нових маркерів перебігу РС було проведено порівняльний аналіз вмісту у сироватці крові IgG-АТ, специфічних щодо гістону Н1 та ОБМ. Спорідненість антитіл до гістону Н1, а також їх рівень у сироватці крові обстежених осіб були значно вищими у порівнянні зі спорідненістю цих же зразків до основного білка мієліну. Провівши аналіз отриманих даних, автор уточнила, що рівні анти-ОБМ та анти-гістону Н1 антитіл у сироватці крові пацієнтів корелювали із ступенем неврологічного дефіциту, когнітивних порушень, показників втоми та якості життя. Анти-ОБМ антитіла виявилися важливими показниками при дебюті хвороби та зростанні частоти загострень при рецидивуючо-ремітуючому перебігу розсіяного склерозу. Рівень анти-гістон Н1 антитіл у сироватці крові, на відміну від анти-ОБМ антитіл, залежав від розладів стовбурових функцій, пірамідної системи, здатності до пересування, фонологічної категорії плинності мови, уваги, наявності ознак лобної дисфункції, соматичного еквіваленту депресії. Дисертанткою зроблено висновок, що анти-гістон Н1 антитіла відіграють важливу роль у патогенезі розсіяного склерозу та відображають активність запальних і, ймовірно, нейродегенеративних процесів. Вагомим є висновок про те, що за присутності анти-гістон Н1 антитіл у сироватці крові можна діагностувати розсіяний склероз, а за рівнем цих антитіл визначати тяжкість захворювання.

Результати цього розділу відображені у 3-х висновках, а також висвітлені у 2-х друкованих працях та Патенті на корисну модель «Спосіб діагностики та визначення тяжкості перебігу РС».

Метою досліджень у рамках третього етапу роботи було порівняння здатності IgG, виділених із сироватки крові пацієнтів з РС, гідролізувати гістон Н1 і ОБМ.

Результати цієї частини дослідження висвітлені у **Розділі 5** «Каталітична активність імуноглобулінів сироватки крові хворих на РС як діагностичний і

прогностичний маркер при цьому захворюванні». В ході роботи встановлено, що імуноглобуліни класу G в усіх досліджуваних зразках сироватки крові руйнували основний білок мієліну, а в окремих осіб – гістон H1. На основі отриманих даних дисертантка стверджує, що каталітичні властивості імуноглобулінів щодо гістону H1, ймовірно, залежать від індивідуальних клінічних характеристик розсіяного склерозу, зокрема від типу перебігу та наявності загострень патологічного процесу. Також дисертанткою наведено 2 клінічних приклади. І хоча у даному розділі використані результати обстеження невеликої кількості пацієнтів, отримані результати необхідно взяти до уваги для подальших досліджень.

Результати цього розділу відображені у висновках і висвітлені у друкованих працях.

Розділ 6 «Вплив окремих препаратів імуномодулюючої та метаболічної терапії на перебіг РС» присвячений дослідженню впливу фінголімоду та альфа-ліпоевої кислоти на показники когнітивних розладів, депресії, втоми і якості життя у хворих на розсіяний склероз, а також вивченню ефективності лікування втоми комбінованим препаратом фолієвої кислоти та калію йодиду – йодофолом. Автором виявлено позитивну динаміку показників когнітивних функцій, втоми та якості життя пацієнтів при річному лікуванні фінголімодом. Виявлено, що альфа-ліпоева кислота не лише володіє антиоксидантними властивостями, а й демонструє також виражені протизапальні якості і таким чином впливає на активність патологічного процесу при РС. Встановлено, що місячний курс лікування альфа-ліпоевою кислотою у хворих з рецидивуючо-ремітуючим перебігом, що перебували в ремісії покращив когнітивні функції та якість життя, а трьохмісячний курс терапії йодофолом пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу в стадії ремісії достовірно зменшив прояви втоми.

Результати цього розділу відображені у висновках та висвітлені у 8 друкованих працях.

Розділ 7 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» є дуже цікавим з точки зору не тільки проведеного дослідження, але і з точки зору глибокого

всестороннього аналізу отриманих результатів. Кирилюк С.Я. уміло і фахово аналізує отримані результати дослідження, логічно підводить підсумок проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи. При цьому автор аналізувала власні дані в порівняльному аспекті із існуючими ствердженнями різних дослідників.

На підставі отриманих даних автором розроблено схематичне зображення ролі анти-гістон Н1 АТ у розвитку патологічного процесу при РС.

Висновки повністю відповідають меті і завданням дослідження, викладені стисло, конкретно. Здобувачем наведені рекомендації щодо використання результатів дослідження в практичній діяльності.

Наукові положення та висновки дисертації слід вважати достовірними.

Автореферат відповідає змісту дисертації та повністю відображає суть роботи.

Принципових зауважень до роботи немає. Слід вказати на поодинокі технічні неточності, які не знижують загального позитивного враження від дисертаційної роботи та її науково-практичного значення.

Разом з тим, в плані дискусії, бажано отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Виходячи з отриманих даних чи можна застосовувати визначення анти-гістон Н1 АТ для діагностики інших нейродегенеративних захворювань?

2. З урахуванням того, що у чоловіків швидше ніж у жінок формується переважування нейродегенеративної складової патологічного процесу над запальною, чи є гендерна відмінність рівня анти-гістон Н1 АТ в залежності від тривалості захворювання?

3. За рахунок яких механізмів дії фінголімоду відбувалося покращення когнітивних функцій (здатності до узагальнення та концептуалізації) та зменшення показників втоми у хворих з РР РС?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кирилюк Софії Ярославівни «Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу та вивчення ефективності сучасних методів його лікування» є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології щодо удосконалення діагностичної тактики та оптимізації лікування хворих на розсіяний склероз на підставі даних комплексного імунологічного та нейропсихологічного дослідження. За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, науково обґрунтованими результатами робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року за № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Завідувач відділу нейроінфекцій
та розсіяного склерозу
ДУ ІНПН НАМН,
доктор медичних наук, професор

Н.П. Волошина