

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Слободін Тетяни Миколаївни

на дисертаційну роботу Малик Світлани Леонідівни

«Особливості перебігу множинного склерозу у хворих Подільського регіону України з урахуванням рівня забезпеченості вітаміну D₃» подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми. Актуальність теми дисертації зумовлена медико-соціальним значенням важливого напрямку в неврології – удосконалення діагностичного підходу для підвищення ефективності лікування та прогнозу перебігу множинного склерозу, який є однією з найбільш частих причин інвалідації осіб молодого віку.

Кількість хворих на множинний склероз у світі неухильно зростає. Реєстрація нових випадків захворювання за останній період часу збільшилась в середньому з 2,0-2,2 до 3,4, а у деяких країнах Північної Європи – до 5-8 нових випадків на 100 тисяч населення на рік. За даними ВООЗ, множинний склероз є найбільш частою (після травматичних ушкоджень) причиною інвалідації осіб молодого віку.

Останніми роками множинний склероз стали відносити до групи захворювань, розвиток яких асоціюють з дефіцитом вітаміну D. Результати багатьох досліджень показали, що у більшості хворих у порівнянні із здоровими особами рівень вмісту вітаміну D в організмі значно знижений. Тому були ініційовані дослідження для вивчення ролі вітаміну D в етіопатогенезі захворювання, його впливу на клінічний перебіг та ефективність лікування множинного склерозу. Нині відомо, що D-дефіцит впливає на частоту загострень, радіологічну активність та прогресування множинного склерозу. Водночас, потребує уточнення вплив сироваткових рівнів 25(OH)D та сонячної експозиції на окремі симптоми захворювання: наявність та вираженість втоми, психоемоційних симптомів, функціональних та когнітивних порушень у пацієнтів.

Лікування множинного склерозу продовжує залишатись однією з найбільш серйозних проблем сучасної медицини. Сьогодні в Україні, як і в усьому світі, використовується широкий спектр препаратів, котрі модифікують перебіг захворювання (Disease Modifying Treatment) – препарати інтерферону і глатимеру ацетат, що продемонстрували свою ефективність як імуномодулятори. В той же час, потребує уточнення доцільність застосування вітаміну D₃ в комплексі із стандартною терапією, що демонструють імунорегуляторний та модулюючий ефекти, а також вплив на окремі симптоми та віддалені наслідки захворювання.

Саме тому, все вищеперераховане дає підстави вважати, що дисертаційна робота є актуальною.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Клініко-епідеміологічна характеристика основних захворювань нервової системи в Подільському регіоні України»: № держреєстрації 0196U004916 (дисертант – відповідальний виконавець).

Обґрунтованість наукових досліджень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їхня достовірність.

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 методів: загальноклінічних, клініко-неврологічних із застосуванням спеціальних шкал і тестів (Expanded Disability Status Scale – EDSS, Multiple Sclerosis Functional Composite – MSFC, 9 Holes Plug Test – 9-HPT, Test 25 Foot Walk – T25FW), нейропсихологічних (коротка шкала оцінки психічного статусу – Mini Mental State Examination (MMSE)); шкала депресії Гамільтона (HDRS); шкала тривоги Гамільтона (HARS); Модифікована Шкала Втоми (MFIS) та шкала оцінки якості життя за версією опитувальника The MOS 36-item Short Form Health Survey – SF-36), лабораторних (визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові),

нейровізуалізаційних (МРТ-дослідження), інструментальних (дослідження ходьби з використанням системи GAITRite), статистичних (сучасні методи параметричної та непараметричної статистики). Достовірність результатів дослідження забезпечена обстеженням достатньої кількості осіб – 188 хворих на множинний склероз. Висновки і практичні рекомендації добре аргументовані, логічно зв'язані зі змістом дисертації, повністю відповідають меті і поставленим завданням.

Проведено біоетичне дослідження (протокол № 10 комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова від 12 листопада 2015 р.) і отримано дозвіл на виконання даного дисертаційного дослідження.

Результати дисертаційної роботи С.Л. Малик достатньо висвітлені у наукових друкованих працях за темою дисертації, з яких: 10 наукових робіт, у т. ч. 6 статей у фахових наукових виданнях, зокрема, 3 – у виданнях рекомендованих ДАК МОН України, 3 – у виданнях, які включені до наукометричних баз даних, 4 – тези доповідей на конференціях та симпозиумах. Основні теоретичні та практичні положення дисертації доповідались на вітчизняних та зарубіжних конференціях різного рівня.

Наукова новизна.

В роботі вперше уточнено наявність факторів ризику дефіциту вітаміну D у мешканців Подільського регіону України, досліджено та проаналізовано взаємозв'язки дефіциту 25(OH)D у сироватці крові із показниками активності та прогресування захворювання. На підставі комплексного дослідження з використанням клінічного, інструментальних тестових та інструментальних методів отримано детальні дані стосовно впливу сироваткових рівнів 25(OH)D та сонячної експозиції на наявність та ступінь вираженості втоми, психоемоційних симптомів, функціональних та когнітивних порушень у пацієнтів із множинним склерозом.

Встановлено, що річний курс компенсації дефіциту обміну 25(OH) D за допомогою офіційних препаратів вітаміну D₃ достовірно не впливає на показники активності захворювання, параметри прогресування неврологічного дефіциту, динаміку неврологічних дисфункцій в однорічний термін спостереження.

Але у випадках застосування холекальциферолу, як доповнення до лікування імуномодулюючими препаратами, частка хворих із збереженою стабільністю неврологічного стану більша, ніж у групі хворих без такого лікування.

Вперше вивчено вплив терапії вітаміном D₃ самотійно і в комплексі із засобами, що модифікують перебіг захворювання, на динаміку розладів ходьби, когнітивних та емоційних порушень у хворих з множинним склерозом.

Вперше встановлено вплив вітаміну D₃ на окремі симптоми множинного склерозу та якість життя хворих під час отримання комплексної імуномодуляторної терапії.

Практичне значення отриманих результатів.

Практична цінність проведених досліджень полягає в підвищенні ефективності лікування та прогнозу перебігу множинного склерозу у хворих дякуючи врахуванню показників рівня забезпеченості вітаміну D₃.

Отримані дисертантом результати роботи дозволили встановити наявність та частоту поширення основних факторів ризику дефіциту D-25(OH)D у хворих на множинний склероз у популяції Вінницької області, що є надзвичайно важливим чинником для планування та практичної реалізації цільових програм лікувально-діагностичної допомоги для даної категорії хворих на регіональному рівні.

Встановлені в дисертації дані про взаємозв'язок між сироватковим рівнем 25(OH)D та клінічними характеристиками множинного склерозу обґрунтовують необхідність визначення рівня 25(OH)D у крові в усіх хворих даної категорії незалежно від типу перебігу захворювання та його тривалості. Результати проведеного дослідження щодо взаємозв'язку між сироватковим рівнем 25(OH)D та частотою рецидивів множинного склерозу й нейровізуалізаційною активністю захворювання зумовлюють доцільність корекції недостатності або дефіциту вітаміну D з моменту верифікації діагнозу.

У роботі показана доцільність застосування препаратів холекальциферолу в комбінації з традиційними лікарськими засобами із метою стабілізації перебігу захворювання, зменшення вираженості окремих симптомів та покращення якості життя.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику Вінницької обласної психоневрологічної лікарні імені академіка О. І. Ющенка, Вінницького обласного центру множинного склерозу та споріднених демієлінізуючих захворювань, неврологічного відділення І міської клінічної лікарні м. Вінниці, неврологічного відділення Міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниці та в педагогічний процес на кафедрі нервових хвороб з курсом нейрохірургії та післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота Малик Світлани Леонідівни написана українською мовою, побудована за традиційною схемою, викладена на 177 сторінках комп'ютерного тексту, з яких основна частина становить 125 сторінки. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу про матеріали і методи досліджень, з 3 розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел; ілюстрована 45 таблицями та 19 рисунками.

У вступі автор обґрунтувала актуальність теми, визначила мету та завдання, зазначила зв'язок з науковими програмами. Мета роботи сформульована чітко, її розкривають 5 завдань. Вибір методик обстеження хворих адекватний.

У вступі чітко визначені наукова новизна та практичне значення роботи. Наведені дані про апробацію результатів дисертації та особистий внесок дисертанта.

Список використаних джерел містить 249 посилань, з них 40 – кирилицею, 209 – латиною.

Розділ 1. «Огляд літератури» викладений на 27 сторінках. У розділі подано детальний аналіз новітніх уявлень про множинний склероз та роль вітаміну D в етіології та патогенезі захворювання, проведений на сучасному та високому методичному рівні. Особливо слід зазначити, що дисертант опрацювала сучасні дані про причетність дефіциту вітаміну D до клінічного перебігу захворювання та його прогнозу, дослідження останніх років щодо терапевтичних ефектів вітаміну D у

пацієнтів із множинним склерозом, а у висновку літературного огляду окреслила основні напрямки запланованої дисертаційної роботи.

Отже, огляд літератури свідчить про широкий діапазон знань дисертанта і її вміння проводити критичний науковий аналіз. Велика кількість опрацьованих літературних джерел виказує обізнаність автора станом даної наукової проблеми, що дозволило їй використати дану інформацію для визначення мети та завдань дослідження.

Розділ закінчується коротким резюме, де висвітлюються основні положення, які потребують подальшої розробки.

Розділ 2. «Загальна характеристика хворих та методи дослідження». Викладений на 12 сторінках. Дисертаційна робота виконана на основі дослідження 188 осіб, хворих на множинний склероз. Чітко обґрунтований дизайн дослідження; детально описані групи пацієнтів, їх основні демографічні та клінічні характеристики; представлені види застосованої терапії; перераховані критерії оцінки результатів досліджень тощо. Автором поданий докладний опис та чітке наукове обґрунтування методів дослідження, які були використані при обстеженні хворих. Методи є достатньо сучасними і повністю відповідають основним вимогам, які пред'являються до наукових робіт.

Розділ 3. «Оцінка значущості впливу факторів ризику дефіциту вітаміну D на ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області». Викладений на 15 сторінках.

У розділі подані результати аналітичного епідеміологічного дослідження наявності факторів ризику дефіциту вітаміну D та їх ймовірного впливу на розвиток множинного склерозу в популяції Вінницької області. Матеріал викладений науковою мовою за наявності достатньої кількості таблиць та рисунків. Прослідковані сучасні популяційні тенденції щодо частоти поширення дефіциту вітаміну D, закономірностей річної та сезонної динаміки показників його обміну і уточнено перелік факторів ризику виникнення зниженої забезпеченості вітаміном D у хворих на множинний склероз у досліджуваному регіоні.

Розділі 4. «Вплив забезпеченості вітаміном D на симптоматику та перебіг множинного склерозу в популяції Вінницької області (результати когортного дослідження)». Складається з 2-х підрозділів, викладений на 24 сторінках. У розділі викладені результати проспективного когортного дослідження впливу дефіциту вітаміну D на окремі симптоми множинного склерозу, показники активності захворювання, параметри прогресування неврологічного дефіциту, зміни нейровізуалізаційних даних при МРТ-дослідженні головного мозку.

Також представлені як кількісні, так і якісні особливості клінічних, функціональних та психоемоційних порушень у пацієнтів із множинним склерозом. Встановлені взаємозв'язки (за даними кореляційного аналізу) між рівнем забезпеченості вітаміну D та індексом прогресування захворювання, а також зв'язок рівнів 25(OH)D на тлі сонячної експозиції і без неї з вираженістю втоми, когнітивної дисфункції, депресії. Сформульовані лаконічні висновки за результатами досліджень у межах кожного тесту. Важливий висновок зроблений дисертантом про доцільність визначення сироваткового рівня 25(OH)D серед усіх хворих на множинний склероз незалежно від типу перебігу та тривалості захворювання.

Розділ 5. «Вивчення ефективності річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH) D за допомогою офіціального препарату холекальциферолу (вітаміну D₃)». Складається з 2-х підрозділів, викладений на 43 сторінках. У розділі наведені результати клінічного дослідження переносимості та безпечності, імовірного впливу на перебіг множинного склерозу річного курсу компенсації дефіциту обміну вітаміну D за допомогою офіціальних препаратів вітаміну D. Дисертант показала, що для профілактики загострень та прогресування захворювання обов'язковому відновленню на будь-якій стадії розвитку множинного склерозу підлягають рівні 25(OH)D в крові нижче 50 нмоль/л. Встановила, що препарати холекальциферолу доцільно використовувати у хворих на множинний склероз у комбінації з традиційними лікарськими засобами з метою стабілізації перебігу захворювання, зменшення вираженості окремих симптомів та покращення якості життя.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка уміло і фахово інтерпретує отримані результати дослідження, логічно підбиває

підсумки проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи. Аналіз отриманих даних здійснювався в порівняльному аспекті із існуючими твердженнями багатьох дослідників.

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

Наукові положення та висновки дисертації слід вважати достовірними.

В плані наукової дискусії прошу висвітлити такі питання, що виникли при рецензуванні даної роботи:

1. На основі якої класифікації визначався дефіцит та недостатність вітаміну D?
2. З чим пов'язано зниження з віком концентрації вітаміну D у сироватці крові?
3. Поясніть, за яким принципом формувалися групи хворих для клінічного дослідження.
4. Чи маєте Ви інформацію, можливо, за даними літератури, щодо ролі біотину при первинно прогресуючому множинному склерозі?
5. З чим пов'язана висока частота поширення депресії у хворих на множинний склероз?
6. Чи є зв'язок між депресивними розладами із патогенезом множинного склерозу?
7. Чи пов'язаний розвиток депресії з прийомом імуномодулюючих препаратів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Малик Світлани Леонідівни «Особливості перебігу множинного склерозу у хворих Подільського регіону України з урахуванням рівня забезпеченості вітаміну D₃» є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології щодо удосконалення діагностичного підходу підвищення ефективності лікування та прогнозу перебігу множинного склерозу у хворих на основі аналізу особливостей перебігу та динаміки

неврологічного дефіциту з урахуванням показників рівня забезпеченості вітаміном D₃.

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.

Офіційний опонент

професор кафедри неврології №1

Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,

доктор медичних наук, професор

Т.М. Слободін