

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 Найдьоновної Юлії Леонідівни «Клініко-діагностичні особливості ураження нервової системи при ревматоїдному артриті» 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 у вивченні патології, що характеризується високою інвалідністю, – ревматоїдного артриту.

Ревматоїдний артрит – хронічне аутоімунне системне захворювання сполучної тканини, в патогенез якого потенційно можуть залучатися різні органи та системи. Неврологічне ураження нервової системи при ревматоїдному артриті посідає особливе місце, тому що, за сучасними даними, може бути причиною підвищення смертності та погіршення стану хворих.

Етіологія захворювання до сьогоднішнього дня невідома. В розвитку ревматоїдного артриту особлива роль надається патології імунітету, зовнішнім, внутрішнім вродженим та набутим факторам. Для аутоімунної агресії потенційними мішенями можуть бути різні антигени нервової тканини. Дані щодо проявів ураження нервової системи при ревматоїдному артриті різноманітні і фрагментарні та потребують подальшого вивчення.

Таким чином, актуальність даної роботи обумовлюється тим, що у хворих з ревматоїдним артритом проведено ретельне комплексне дослідження ураження нервової системи (як центральної, так і периферичної) з урахуванням вегетативного, когнітивного і психоемоційного стану та вивчення рівня аутоантитіл до нейроантигенів, а саме до основного білку мієліну, загального людського мозкового антигену, білку S100 та

нейроспецифічної енолази, що дозволило поглибити патогенетичні механізми залучення нервової системи до патології.

За мету роботи поставлено удосконалення діагностичних підходів при ураженні нервової системи у пацієнтів з ревматоїдним артритом, базуючись на даних комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження з визначенням неврологічних, нейропсихологічних, лабораторних та інструментальних характеристик.

Серед задач роботи ключовими були: вивчення особливостей неврологічного статусу з урахуванням стану вегетативної нервової системи, когнітивних функцій, психоемоційних показників у хворих на ревматоїдний артрит; дослідження лабораторних показників – С-реактивного білку, швидкості осідання еритроцитів, ревматоїдного фактору, антитіл до циклічного циркулінового пептиду, аутоантитіл до нейроантигенів, а саме білку S100, нейроспецифічної енолази, основного білка мієліну, загального мозкового антигену, а також з'ясування характеру зв'язку між клінічними та параклінічними показниками у пацієнтів з ураженням нервової системи при ревматоїдному артриті.

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 кафедри неврології №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика і є фрагментом теми «Компенсаторно-приспосувальні аспекти стану нервової системи при патології» (№ держреєстрації: 0111U002155).

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

Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які наведені у дисертації Найдьонові Юлії Леонідівни «Клініко-діагностичні особливості

ураження нервової системи при ревматоїдному артриті» є обґрунтованими, підтверджені отриманими результатами.

В основу роботи було покладено результати обстеження 115 осіб молодого та середнього віку, з яких 95 хворих на ревматоїдний артрит та 20 практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи.

В результаті проведеного дослідження у 77 пацієнтів (81% від всіх хворих на ревматоїдний артрит) були встановлені клінічні прояви ураження нервової системи. Залежно від перебігу запального процесу при ревматоїдному артриті хворі були поділені на 2 підгрупи. До першої підгрупи увійшли серопозитивні пацієнти (56 осіб), до другої – серонегативні (21 особа). Залежно від тривалості захворювання хворі були поділені на 3 підгрупи (1-3 роки; 4-10 років; більше 10 років).

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач хворим проводилося комплексне загально-клінічне та неврологічне обстеження. Нейропсихологічне дослідження включало оцінку когнітивного (за допомогою шкал МоСА, MMSE, таблиць Шульте) та психоемоційного (шкала депресії Гамільтона, шкала особистісної та реактивної тривожності Спілбергера-Ханіна) стану. Лабораторне обстеження включало ревматоїдний фактор, С-реактивний білок, антитіла до циклічного циркулінового пептиду, білку S100, нейроспецифічної енолази, основного білка мієліну, загального людського мозкового антигену та ін. Інструментальне дослідження – кардіоритмографію, когнітивні викликані потенціали.

Обробку отриманих результатів проведено за допомогою ПП «Statistica 6.0» з використанням статистичних методів визначення достовірності отриманих результатів, кореляційного аналізу та лінійної регресії.

Поданий у дисертаційній роботі фактичний матеріал у вигляді 38 таблиць та 11 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.

Дисертація викладена на 151 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних літературних джерел нараховує 196 найменувань, з яких 97 – кирилицею і 96 – латиницею. Робота ілюстрована 38 таблицями та 11 рисунками.

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, лабораторних нейропсихологічних та інструментальних 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.

Наукова новизна роботи полягає в комплексному вивченні загальноклінічних, клініко-неврологічних нейропсихологічних, вегетативних, лабораторних та інструментальних характеристик у хворих на ревматоїдний артрит з визначенням особливостей стану нервової системи при цьому захворюванні, частоти дисфункції нервової системи та частоти ураження її центрального і периферичного відділу.

Вперше проведено комплексне нейропсихологічне дослідження когнітивного та психоемоційного стану з урахуванням результатів дослідження когнітивних викликаних потенціалів у пацієнтів з ураженням нервової системи при ревматоїдному артриті.

Важливим досягненням автора є дослідження аутоантитіл до нейроантигенів та встановлення підвищення аутоантитіл до білку S100, нейроспецифічної енолази, основного білку мієліну, загального людського мозкового антигену, що дає можливість дисертанту поглибити уявлення про патогенетичні механізми при ревматоїдному артриті у вигляді аутоімуунного процесу в структурах нервової системи.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 2 конференціях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 робіт, серед яких – 6 статей в у наукових фахових виданнях України (5 – видання, що рекомендовані ДАК МОН України та 4 – наукометричні видання), 2 – тези наукових конференцій. За матеріалами дисертації затверджено 3 акти впровадження.

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.

Поглиблено уявлення про патогенез ураження нервової системи при ревматоїдному артриті. Проведене комплексне вивчення загальноклінічних, неврологічних, когнітивних, психоемоційних, вегетативних, імунологічних показників та їх співставлення у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нервової системи в залежності від варіанту перебігу запального процесу дозволяє оптимізувати діагностичну і лікувальну тактику. Показана інформативність кардіоінтервалографії та когнітивних викликаних потенціалів у хворих на ревматоїдний артрит для оцінки неврологічного стану. Запропоновано неврологічне, нейропсихологічне обстеження на ранніх етапах розвитку захворювання з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки ефективності лікувальної тактики.

Структура і зміст дисертації

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, що містять підрозділи, їх аналіз та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список опрацьованих літературних джерел налічує 196 найменувань, з яких 97 – кирилицею та 99 – латиницею.

Вступ чітко та повно доводить актуальність обраної теми. Здобувач логічно окреслила вивчені та дискусійні аспекти проблеми, 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** автор глибоко та всебічно дослідила основні етапи розвитку наукової думки з обраної проблеми, проаналізувала головні роботи з предмету дослідження, співставила різні точки зору на певні наукові питання, узагальнила та висвітлила основні напрямки, які потребують подальшого вивчення.

В огляді літератури, присвяченому сучасному стану дослідження проблеми уражень нервової системи при ревматоїдному артриті, автор представила сучасні дані щодо епідеміології ревматоїдного артриту, складного до кінця не вивченого механізму розвитку цього захворювання, пов'язаного із взаємодією факторів навколишнього та внутрішнього середовища, генетично детермінованих та набутих дефектів імунорегуляції. Було зазначено, що ревматоїдний артрит – ауоіммунне захворювання, при якому в патологічний процес поступово залучаються всі органи і системи, в тому числі і нервова. Проаналізовано сьогоденні погляди на етіологію та патогенез ревматоїдного артриту та роль взаємодії між імунною і нервовою системами,

зокрема функцію медіаторів імунітету в нейроімунній взаємодії. Показано, що для аутоімунної агресії потенційними мішенями можуть бути різні антигени нервової тканини, включаючи мієлін, в тому числі асоційований з глікопротеїном, і його основний білок, гангліозиди, білок ядер нейрональних клітин та інші. Проаналізовано різні аспекти ураження нервової системи (центральної і периферичної) при ревматоїдному артриті. Приділена увага вивченню проблеми болю, стресу, вегетативних, нейропсихічних розладів, коморбідних станів та ролі можливих побічних факторів препаратів, що виловлюються для лікування захворювання.

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 і методи обстеження» наведена загальна клінічна характеристика обстежених хворих (підрозділ 2.1), представлені застосовані методи обстеження (підрозділ 2.2).

В основу роботи було покладено результати обстеження 115 осіб молодого та середнього віку, з яких 95 хворих на ревматоїдний артрит та 20 практично здорових осіб, що ввійшли до контрольної групи. Всі хворі проходили обстеження та лікування на базі ревматологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 3 і відділення ревматології та алергології Київської обласної клінічної лікарні. Дизайн дослідження був добре продуманим. Критеріями виключення із дослідження були спадкові захворювання нервової та м'язової системи; злоякісні новоутворення; травми; інфекції; інтоксикації нервової системи; наявність важкої соматичної патології.

В результаті проведеного дослідження у 77 пацієнтів (81% від всіх хворих на ревматоїдний артрит) були встановлені клінічні прояви ураження

нервової системи, з них у 47% обстежених спостерігалось ураження переважно центрального відділу нервової системи, у 31% - переважно периферичного відділу, у решти – комбіноване ураження. Залежно від перебігу ревматоїдного артриту хворі були поділені на 2 підгрупи. До першої підгрупи увійшли серопозитивні пацієнти (56 осіб), до другої – серонегативні (21 особа). Залежно від тривалості захворювання хворі були поділені на 3 підгрупи (1-3 роки; 4-10 років; більше 10 років).

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач хворим проводилося комплексне загально-клінічне обстеження: загальний аналіз крові, сечі, цукор крові, печінкові та ниркові проби, рематоїдний фактор, С-реактивний білок, ЕКГ. Проводилось детальне обстеження неврологічного стану. Нейропсихологічне дослідження включало оцінку когнітивного (за допомогою шкал МоСА, MMSE, таблиць Шульте) та психоемоційного (шкала депресії Гамільтона, шкала особистісної та реактивної тривожності Спілбергера-Ханіна) стану. Додаткове лабораторне обстеження включало антитіла до циклічного циркулінового пептиду, аутоантитіла до нейроантигенів, а саме до білку S100, нейроспецифічної енолази, основного білку мієліну, загального людського мозкового антигену. Для дослідження аутоантитіл до нейроантигенів використовувалась венозна кров. Показники визначались імунохімічним методом електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) з використанням тест-системи Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). З метою визначення реакції вегетативної нервової системи на різні подразники використовувався метод кардіоритмографії. Дослідження варіабельності ритму серця проводилось за допомогою програми «Полі-Спектр» апаратно-приладового комплексу «Рео-Спектр-3» компанії Нейрософт. Для визначення функціонального стану серця, оцінки вегетативної системи використовувались кардіоваскулярні тести. З метою додаткової оцінки когнітивного статусу проводилось дослідження когнітивних викликаних потенціалів. Реєстрацію Р300 проводили на електронейроміографі з функцією усереднення «НейроВМП 4(LPT)»

(Нейрософт). Використовувалась стандартна методика стимуляції в умовах подій, що виникають випадково oddball paradigm на слухові стимули.

Статистична обробка здійснена здобувачем у відповідності до сучасних вимог за допомогою програмно-математичного комплексу для ПК MS Excel та застосуванням пакетів програм «Statistica 6.0» з використанням статистичних методів визначення достовірності отриманих результатів, кореляційного аналізу та лінійної регресії.

Третій розділ дисертації присвячений клініко-неврологічній та нейропсихологічній характеристиці хворих на ревматоїдний артрит. Автор детально проаналізувала зміни клініко-неврологічної картини (підрозділ 3.1), особливості вегетативних параметрів (підрозділ 3.2) та нейропсихологічних показників у хворих на ревматоїдний артрит (підрозділ 3.3). Звертає на себе увагу ретельність, з якою дисертант проводила дослідження неврологічного, вегетативного, когнітивного та психоемоційного стану.

За представленими результатами, у хворих на ревматоїдний артрит після скарг на біль у суглобах, провідною скаргою була скарга на головний біль, потім скарги на запаморочення, порушення сну та приступи серцебиття. Статистично достовірного зв'язку між варіантом перебігу запального процесу та характеру скарг не виявлено. Із збільшенням тривалості захворювання спостерігалась поширеність скарг на запаморочення та хиткість при ході. Враховуючи скарги пацієнтів, автором було виділено у хворих на ревматоїдний артрит цефалгічний, вестибулярний та астено-невротичний синдроми.

При дослідженні неврологічного статусу у хворих на ревматоїдний артрит встановлено зміни з боку різних структур нервової системи у різноманітних комбінаціях. Самими розповсюдженими були прояви вестибуло-атактичного синдрому, який характеризувався ністагмом, атаксією та дисметрією при виконанні координаторних проб, адіадохокінезом. Частота виявлення проявів вестибуло-мозочкового синдрому була більш вираженою у пацієнтів з серонегативною формою, ніж серопозитивною.

Ознаки порушення з боку пірамідної системи, а саме феномени орального атоматизму, анізорефлексія переважали у серонегативних пацієнтів, за винятком патологічних стопних симптомів, що переважали у серопозитивних осіб. Екстрапірамідні порушення, що характеризувались позитивною пробою Нойка-Ганева та/або підвищенням м'язового тону спостерігались у рівному співвідношенні, як при серопозитивних, так і серонегативних варіантах перебігу запального процесу. Симптомокомплекс ураження черепних нервів характеризувався ураженням V пари черепних нервів у вигляді болючості в проекції точок виходу гілок трійчастого нерву, VII пари черепних нервів за центральним типом у вигляді асиметрії носогубних складок та ураженням XII пари за центральним типом у вигляді девіації язика.

Автором був також виділений симптомокомплекс ураження периферичної нервової системи у хворих на ревматоїдний артрит у вигляді цервікалгії, люмбалгії та ознак полінейропатії. Враховуючи скарги та результати дослідження неврологічного статусу були виявлені ознаки полінейропатії у вигляді сенсорних, рефлексорних та вегетативних розладів. При цьому сенсорні та вегетативні розлади переважали над рефлексорними.

За даними проведених досліджень, виникнення та забарвлення вегетативних нападів у пацієнтів з ревматоїдним артритом яскравіші та частіше виникають при серопозитивному варіанті перебігу захворювання. Загалом, вегетативні порушення частіше спостерігаються серед серопозитивної групи та більш виражені, ніж в серонегативній.

Рівень особистісної тривожності у хворих з ревматоїдним артритом був середнім, а показники реактивної тривожності варіювали від низького до середнього рівня і не залежали від варіанту перебігу запального процесу. При збільшенні тривалості захворювання вираженість тривожності зменшувалась.

При дослідженні когнітивного стану у обстежених хворих на ревматоїдний артрит не виявлено грубих порушень когнітивної діяльності. За даними MoCA встановлено, що незалежно від варіанту перебігу запального

процесу переважають порушення, які коливаються від помірних когнітивних змін до нижньої межі нормального показника.

Четвертий розділ присвячений вивченню параклінічних показників у хворих на ревматоїдний артрит при ураженні нервової системи.

В підрозділі 4.1 представлено клініко-лабораторні характеристики. У пацієнтів з ревматоїдним артритом незалежно від варіанту перебігу запального процесу спостерігалось підвищення усіх досліджуваних аутоантитіл до нейроантигенів, що може свідчити про залучення до запального аутоімунного процесу і нервової системи. Встановлено кореляційні зв'язки між показниками нейропсихологічних тестувань та рівнем аутоантитіл до нейроантигенів, зокрема між балом MMSE та рівнем аутоантитіл до основного білка мієліну, показниками за шкалою депресії Гамільтона та рівнем аутоантитіл до нейроспецифічної енолази.

Підрозділ 4.2 – дослідження кардіоритмографії у хворих на ревматоїдний артрит. Отримані в ході дослідження дані свідчать про гіпореактивність симпатичного та парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи у пацієнтів як серопозитивної, так і серонегативної групи.

За допомогою кардіоваскулярних тестів у хворих на ревматоїдний артрит (підрозділ 4.3) була виявлена гіпореактивність парасимпатичного відділу та лабільність симпатичного відділу вегетативної нервової системи, як в серопозитивній, так і в серонегативній групі пацієнтів.

В ході дослідження когнітивних викликаних потенціалів у хворих на ревматоїдний артрит (підрозділ 4.4) була побудована модель лінійної регресії стосовно змін латентного періоду P300 в залежності від віку хворих.

У **прикінцевому розділі**, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, здобувач наводить підсумкову оцінку виконаної роботи. Автор розставляє логічні акценти на найбільш вагомим 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. Які з виявлених в ході дослідження симптоми та синдроми ураження нервової системи при ревматоїдному артриті були найбільш вірогідно пов'язані з серопозитивним чи серонегативним варіантом перебігу захворювання і яке це може мати значення для ведення хворих?
2. В якому проценті випадків у обстежених Вами хворих розвитку ревматоїдного артриту передували тривожно-депресивні розлади і чи було це пов'язано з подальшим розвитком вегетативних,

психоемоційних та когнітивних порушень?

3. Згідно отриманих даних, у окремих хворих на ревматоїдний артрит головний біль та пам'ять з часом покращувались, який, на вашу думку, механізм цих змін?
4. Які можуть бути пропозиції щодо корекції тривожно-депресивних розладів у хворих на ревматоїдний артрит?

Висновок.

Дисертаційна робота Найдьонової Юлії Леонідівни «Клініко-діагностичні особливості ураження нервової системи при ревматоїдному артриті» є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну проблему підвищення ефективності діагностики ураження нервової системи при ревматоїдному артриті та оцінки лікувальної тактики захворювання.

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 Найдьонової Юлії Леонідівни «Клініко-діагностичні особливості ураження нервової системи при ревматоїдному артриті» 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