

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук,  
професора Шкробот С.І. на дисертаційну роботу Найдьонові Юлії  
Леонідівни на тему «Клініко-діагностичні особливості ураження  
нервової системи при ревматоїдному артриті» представлену на здобуття  
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 –  
нервові хвороби.**

**Актуальність теми.** За даними ВООЗ частота випадків ревматоїдного артриту (РА) у популяції становить 0,6-1,3 %. В Україні близько 120 тисяч осіб знаходиться на диспансерному обліку з приводу РА.

Ця патологія сьогодні є однією з причин ранньої інвалідизації (20-64 % мають інвалідність вже в перші 2-3 роки захворювання).

Клінічні та імунні прояви при РА є наслідком дефектів імунорегуляторних механізмів, які є наслідком поєднання генетичних, гормональних та зовнішніх факторів призводить до виникнення аутоімунних процесів.

Тісний функціональний взаємозв'язок нервової, імунної системи пояснює процес формування імунної відповіді нервової системи в патогенезі РА.

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.

Потенційними мішенями для аутоімунної агресії в нервовій системі можуть бути мієлін, основний білок мієліну, специфічний білок астроцитарної глії S-100.

В літературі є достатньо переконливих даних щодо розвитку васкуліту, який лежить в основі патології нервової системи і, як наслідок приводить до

дем'єлінізації в головному мозку. Науковцями детально описані форми цереброваскулярних порушень (гострі та хронічні) при РА, проте незважаючи на це, особливості ураження ЦНС при РА не до кінця з'ясовані. Фрагментарними є описання ураження периферичної нервової системи. Багато уваги дослідники приділяють участі симпатичної нервової системи, симптомокомплексу вегетативної дисфункції у розвитку хронічного больового синдрому.

Великий інтерес викликають зміни психосоматичного стану, зокрема, структура та вираженість проявів змін у емоційно-вольовій і когнітивній сферах.

Тому потребують уточнення певні діагностичні особливості при ураженні нервової системи у пацієнтів з РА. Є необхідність з'ясування особливостей функціонування вегетативної нервової системи у означеній категорії пацієнтів. Слід з'ясувати стан деяких імунних параметрів, уточнити закономірності у змінах вмісту аутоантитіл до певних нейроантигенів. Залишаються не вивченими зміни ряду інструментальних параметрів, зокрема даних кардіоритмографії, когнітивних викликаних потенціалів.

Саме тому, все вищезгадане свідчить, що тема дисертаційної роботи є актуальною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри неврології № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика за темою «Компенсаторно-приспосувальні аспекти стану нервової системи при патології» № держреєстрації 0111U002155.

**Обґрунтованість наукових досліджень, положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.**

Дисертація базується на результатах багатофакторного клініко-параклінічного дослідження, в якому комплексно вивчені клінічні, клініко-неврологічні, нейропсихологічні, інструментальні та лабораторні характеристики та особливості стану нервової системи у пацієнтів з РА.

Метою дослідження стало удосконалення діагностичних засад при ураженні нервової системи у пацієнтів з ревматоїдним артритом, базуючись на даних комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження з визначенням неврологічних, нейропсихологічних, лабораторних (показники запалення та аутоімунних) та інструментальних характеристик).

Відповідно до мети сформульовано 6 завдань.

Об'єктом дослідження був стан нервової системи при ревматоїдному артриті.

Предметом дослідження були клініко-параклінічні характеристики у пацієнтів з ураженням нервової системи при ревматоїдному артриті.

В основу дисертаційної роботи покладено вивчення клініко-патогенетичних характеристик 95 хворих з РА. Контрольну групу склали 20 осіб репрезентативних за віком та статтю.

Методи дослідження, обрані дисертанткою є сучасними, інформативними і такими, що дозволяють отримати достовірні дані для інтерпретації результатів наукового дослідження. Автор використала методичний комплекс, який включав загально-клінічне та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів з використанням розроблених опитувальників; нейропсихологічне тестування функцій уваги (таблиця Шульте), депресії (шкала Гамільтона), самооцінки рівня тривожності (шкала Спілберга), пам'яті, уваги, концентрації, виконавчої функції, зорово-конструктивних навичок (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій та MMSE); лабораторне обстеження (ревматоїдний фактор, CRP, антитіла до циклічного циркулінового пептиду, білок S100, HSE, антитіла до ОБМ,

антитіла до загального людського мозкового антигену); інструментальні методи обстеження (когнітивні викликані потенціали, кардіоритмологія з виконанням кардіоваскулярних проб); статистичні методи визначення достовірності отриманих результатів і кореляційних показників між ними з використанням спеціальних комп'ютерних програм.

Дослідження виконане згідно принципів доказової медицини.

Усі наукові положення дисертації, так само і сформульовані висновки і рекомендації, є грамотно обгрунтованими, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення.

Робота ілюстрована 38 таблицями та 11 рисунками. Бібліографічний список складає 196 джерел (з них 97 – кирилицею, 99 – латиницею).

Таким чином, наукові положення дисертації є обгрунтованими і достовірними.

#### **Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій.**

Автором дисертаційної роботи вперше комплексно визначені клінічні, клініко-неврологічні, нейропсихологічні, інструментальні (когнітивні викликані потенціали, кардіоінтервалографія) та лабораторні характеристики і особливості стану нервової системи у пацієнтів при ревматоїдному артриті.

Вперше встановлена частота ураження центральної та периферичної нервової системи у пацієнтів з РА.

Вперше здійснене комплексне нейро-психологічне обстеження з оцінкою рівнів тривожності та депресії, а також вивчено співвідношення цих показників та даних інструментальних методів (зокрема когнітивних викликаних потенціалів) у обстежуваних пацієнтів.

Вперше вивчено вегетативні порушення за допомогою кардіоритмографії з визначенням кардіоваскулярних проб.

Визначено зв'язок між варіантом перебігу запального процесу при РА та отриманими вегетативними змінам.

Вперше досліджено і проаналізовано ряд показників, що можуть відображати наявність аутоімунного процесу в нервовій системі у хворих на ревматоїдний артрит, а саме рівень антитіл до основного білку мієліну, загального людського мозкового антигену, білку S100 та нейроспецифічної енолази та встановлено їх підвищення. На основі результатів аналізу уточнено патогенетичні механізми залучення нервової системи до патології, зокрема у вигляді аутоімунного процесу в структурах нервової системи.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Автором дисертаційної роботи розроблені рекомендації щодо раннього та своєчасного виявлення у пацієнтів з РА змін з боку нервової системи.

Автор рекомендує обов'язкове детальне клініко-неврологічне обстеження пацієнтів у невролога вже в ранньому терміні хвороби.

Автор дисертації довела, що нейропсихологічні порушення мають місце при РА. А тому їх діагностика з допомогою шкал для визначення рівня тривоги і депресії, когнітивного функціонування сприятиме ефективному лікуванню даної категорії пацієнтів.

Також важливим в практичному плані є визначення вегетативних порушень та когнітивних змін у хворих з РА за допомогою кардіоритмографії та визначення когнітивних викликаних потенціалів на різних стадіях захворювання (як ранніх, так і пізніх).

### **Повнота викладення результатів в опублікованих наукових працях.**

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких: 6 статей – у наукових фахових виданнях України (серед яких 5 – видання, які рекомендовані ДАК України та 4 – наукометричні видання), 3 статті написано одноосібно, 2 тез доповідей на конференціях).

### **Обсяг і структура дисертації**

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал і методи», 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел. Робота викладена на 151 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 11 рисунками та 38 таблицями.

В огляді літератури «Сучасний стан дослідження проблеми при ревматоїдному артриті».

У цьому розділі автор детально зупиняється на питаннях епідеміології РА, ведучих етіопатогенетичних механізмах, аналізує літературні джерела, присвячені змінам в імунній, гормональній системах при РА. У цьому ж розділі автор приводить дані науковців щодо хронічного больового синдрому при РА, ролі симпатичної нервової системи в розвитку больових відчуттів. Детально аналізуються коморбідні стани при РА (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, інсулінорезистентність, гіпергомоцистеїнемія).

Значна увага приділена аналізу літературних даних про ураження центральної і периферичної нервової системи, вегетативної нервової системи, психосоматичної емоційно-вольової сфери.

В результаті грамотного, всебічного аналізу проблем РА дисертант робить заключення щодо подальших перспектив у дослідженні різних аспектів РА.

Розділ «Матеріал та методи дослідження» має 2 підрозділи.

Підрозділ «Клінічна характеристика хворих» містить інформацію про кількість хворих (95), контрольну групу (20 практично здорових), віковий склад пацієнтів), критерії включення, виключення, розподіл пацієнтів за тривалістю хвороби. Наведені гістограми частоти вікових груп.

У другому підрозділі описуються методи дослідження: загальноклінічні, клініко-неврологічні, нейропсихологічні (методики Спілберга-Ханіна, шкала Гамільтона, шкали MMSE та MoCA, таблиця Шульте, лабораторні методи (визначення СРП, ревмофактора, анти-ССР, аутоантитіла до нейроантигенів – до білка S100, ОБМ, нейроспецифічної енолази та антитіла до загального людського мозкового антигену (АТ до ЗЛМА),

інструментальні методики (кардіоінтервалографія та кардіоваскулярні тести, когнітивні викликані потенціалами), статистичні.

Розділ 3 «Клініко-неврологічні та нейропсихологічні особливості у хворих на ревматоїдний артрит» складається з трьох підрозділів.

У підрозділі «Клініко-неврологічна характеристика змін нервової системи» детально аналізуються скарги пацієнтів (серопозитивних та серонегативних) та залежно від тривалості; неврологічний статус (виділяються основні неврологічні синдроми залежно від тривалості та у серопозитивних та серонегативних пацієнтів).

Окремо проводиться аналіз скарг та симптомів з боку периферичної нервової системи.

У підрозділі «Вегетативні параметри» представлені дані про ураження вегетативної нервової системи (скарги, коливання показників АТ та ЧСС при пробах)

У підрозділі «Нейропсихологічні зміни у хворих на ревматоїдний артрит» на основі проведених тестів представлено структуру та вираженість тривожних, депресивних та когнітивних розладів і функції уваги.

Узагальнюючи отримані в даному розділі результати, автором зроблено висновок, що у 81 % пацієнтів з РА мали місце ознаки ураження нервової системи, з них у 47 % – центральних відділів та у 31 % – периферичних відділів. За результатами дослідження вегетативної нервової системи, зроблено заключення про те, що у хворих з РА мала місце дисфункція, як симпатичного, так і парасимпатичного відділів у вигляді гіпореактивності, встановлено і клінічні варіанти дисфункції ВНС залежно від варіантів перебігу РА.

На основі аналізу тривожно-депресивних розладів автор виявила кореляційний зв'язок між тривожними розладами та тривалістю хвороби, та між депресивними розладами і варіантом перебігу РА.

Цікавим виявилось співставлення чутливості шкал MMSE та MoCA на користь останньої.

Розділ написаний грамотно, чітко, проілюстрований 26 таблицями та 3 гістограмами.

Розділ 4 «Параклінічні показники у хворих на ревматоїдний артрит при ураженні нервової системи» складається з 4 підрозділів, в яких представлені дані щодо клініко-лабораторних характеристик, кардіоритмографії, кардіоваскулярних тестів та когнітивних викликаних потенціалів.

У першому підрозділі аналізуються показники РФ, СРП та рівні показників антитіл до нейроантигенів, їх зміни залежно від варіантів перебігу запального процесу у пацієнтів з ураженням нервової системи при РА.

В результаті виявлено підвищення рівня антитіл до нейроантигенів, а саме антитіл до загального людського мозкового антигену, антитіл до основного білку мієліну, антитіл до нейроспецифічної енолази та антитіл до білку S100, зокрема статистично значуще підвищення рівня антитіл до ОБМ ( $p < 0,001$ ) та НСЕ ( $p < 0,001$ ) в основній групі, рівня антитіл до білку S100 ( $p = 0,017$ ) при серопозитивному варіанті та антитіл до ЗЛМА ( $p = 0,002$ ) при серонегативному варіанті.

Загалом при серонегативному варіанті перебігу спостерігалась тенденція до більш високого рівня усіх досліджених показників у порівнянні з їх рівнем при серопозитивному варіанті. Таким чином підтверджено залучення в аутоімунний процес при ревматоїдному артриті нервової системи.

В другому підрозділі представлені результати вивчення реакції вегетативної нервової системи на різні подразники. Методом кардіоритмографії встановлено гіпореактивність і симпатичного, і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

У третьому підрозділі визначалась реактивність відділів нервової системи за допомогою кардіоваскулярних тестів у хворих на РА (активної



ортостатичної проби, проби з глибоким керованим диханням, проби Вальсальви, проби з навантаженням. Автор ще раз підкреслює наявність гіпореактивності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

Четвертий підрозділ присвячений оцінці доклінічної стадії когнітивних порушень і деменції різного типу методом когнітивних викликаних потенціалів.

Згідно цієї методики обстежено 38 осіб (28 – з РА, 10 – практично здорових).

Провівши детальний аналіз значення показника Р300, було встановлено його сильний кореляційний зв'язок з віком.

Автором була побудована модель лінійної регресії, яка вказує як змінюється рівень показника Р300 залежно від віку пацієнта. В результаті дослідження було виявлено, що після 10 років захворювання на РА більш ніж 50 % хворих мали Р300, який перевищував верхній 95 % довірчий інтервал, розрахований згідно моделі автора.

В ході дослідження було встановлено, що у пацієнтів з ревматоїдним артритом швидше проходять процеси «когнітивного старіння». Також при збільшенні тривалості захворювання на РА зменшуються показники когнітивних можливостей мозку.

Був виявлений статистично значущий кореляційний зв'язок середньої сили між значенням Р300 і показником «ефективності роботи», що визначається за таблицями Шульте.

Розділ написаний професійно, всі отримані результати скурпульозно проаналізовані, статистично оброблені. Ілюстративний матеріал, що представлений 9 таблицями та 2 гістограмами, переконливо доводить обґрунтованість результатів.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження базується на наведених у розділах даних. Узагальнивши їх з даними, що містяться в літературних

джерелах, дисертантка подала наукове трактування усім положенням, які лягли в основу наукової новизни та представлені у висновках.

Висновки є обґрунтованими, впливають із отриманих в процесі дослідження результатів.

Принципових зауважень до дисертації немає. Окремі зауваження стосуються деяких стилістичних та граматичних помилок, що зустрічаються в роботі. Розділ 3 можна було б розділити на 2 окремих розділи, виділивши окремо розділ «Нейропсихологічна характеристика пацієнтів з РА». Розділ 4 також можна було б поділити на 2 розділи, один з них був би присвячений клініко-лабораторним характеристикам, а другий – інструментальним методам.

Висловлені побажання не є зауваженнями, а тому аніскільки не впливають на якість виконаної дисертаційної роботи.

В плані дискусії прошу висвітлити наступні запитання:

1. На які клінічні параметри і чому саме впливає дисфункція симпатичного та парасимпатичного відділів нервової системи у обстежуваних пацієнтів ?

2. Як саме оцінювався ступінь когнітивних розладів за шкалою MoCA? (яка кількість балів свідчила про ступені когнітивного зниження?)

3. Чи призначалися пацієнтам, у яких були виявлені тривожно депресивні когнітивні порушення антидепресанти та інші препарати, що покращують стан когнітивної сфери?

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертація Найдьоновой Юлії Леонідівни на тему «Клініко-діагностичні особливості ураження нервової системи при ревматоїдному артриті» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми

сучасної неврології, а саме уточнення патогенетичних особливостей ураження нервової системи при ревматоїдному артриті і удосконалення діагностичних засад при цій патології.

Таким чином, за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, науково-обґрунтованими результатами дисертаційна робота Найдьонові Юлії Леонідівни на тему «Клініко-діагностичні особливості ураження нервової системи при ревматоїдному артриті» повністю відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів...», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року за, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології  
та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

Заслужений діяч науки і техніки України  
доктор медичних наук, професор

С.І. Шкробот