

ВІДГУК

доктора медичних наук ЮРИК Ольги Єфремівни на дисертацію

ЧУПРИНИ Геннадія Миколайовича «Розсіяний склероз: клініко-патогенетичні характеристики та терапевтичні підходи з урахуванням коморбідності» на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми дисертації

Розсіяний склероз – складне мультифакторальне захворювання, в ініціюванні та розвитку якого важливу роль відіграють вірусна інфекція, спадкова схильність та зовнішні фактори, які запускають каскад імунопатологічних реакцій в організмі потерпілих. Згідно статистичних даних, в усьому світі кількість хворих на цю важку недугу досягає 3 млн. осіб і розповсюдженість розсіяного склерозу (РС) в більшості країн постійно збільшується. При цьому зростання захворюваності відмічається не тільки в традиційних для розсіяного склерозу регіонах і етносах, але і в зонах, які раніше були від нього вільними. Високим залишається показник захворюваності на цю важку недугу і в Україні (zareєстровано понад 20 тис. хворих). За даними ВООЗ, серед неврологічних захворювань, розсіяний склероз являється основною причиною стійкої інвалідизації осіб молодого віку. Виживаемість хворих з цією патологією через 25 років від початку захворювання складає 75 % всіх випадків. На ефективність курабельності та наростання темпів прогресування цього захворювання впливає також наявність супутньої патології у даної категорії хворих. Таким чином, актуальність теми дисертації не викликає сумнівів.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана відповідно до планів двох науково-дослідних робіт кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, які проводилися в установі протягом 2007 – 2017 р.р. Перелік їх та назви наводить пошукач в своїй дисертації.

Наукова новизна одержаних результатів

В роботі наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми стосовно вдосконалення діагностики та оптимізації лікува-

льної тактики розвитку розсіяного склерозу у хворих з урахуванням коморбідної патології на основі проведення клініко-параклінічного обстеження. Дисертантом вперше сформовані групи ризику хворих на розсіяний склероз з урахуванням поширеності та структури коморбідної патології; виявлені варіанти несприятливого перебігу захворювання з урахуванням полікоморбідності, кардіоваскулярної патології, психоемоційних розладів, порушень сну та хронічної втоми. Ним вперше встановлений взаємозв'язок різних типів перебігу РС з урахуванням коморбідної патології і особливостей МРТ-ознак активності процесу, дисфункції серединно-стовбурових структур головного мозку. Він довів, що при зростанні аксонального типу ураження периферичної нервової системи збільшується частота загострень РС, а при появі коморбідної патології зменшуються процеси демієлінізації в організмі хворих. Оцінюючи якість життя у хворих з РС, дисертант вперше звернув увагу на те, що максимальне зменшення цих показників спостерігалось при розвитку полікоморбідності. Геннадієм Миколайовичем вперше створена патогенетична модель характеру впливу коморбідної патології на перебіг РС з урахуванням прогностичних ознак для клінічних, психоемоційних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних показників у окремо взятої особистості. Вперше створена ефективна модель комплексного лікування хворих з РС, в тому числі і не медикаментозними засобами, з урахуванням коморбідної патології.

Практичне значення результатів дослідження

Проведені досконалі клінічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні та лабораторні дослідження розвитку РС з урахуванням коморбідної патології дозволяють своєчасно виявити хворих з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання; виявити предиктори загострення та прогресування захворювання. Підтверджена необхідність комплексного (медикаментозного та не медикаментозного) лікування при розробці реабілітаційних, медико-соціальних програм для хворих на РС.

Результати досліджень впроваджені в діяльність профільних відділень Київської обласної клінічної лікарні, Київської міської клінічної лікарні № 8, лікарні № 2 в м. Біла Церква, Лікарні відновного лікування та медичного реабілітаційного Центру МВС України, Житомирській центральній міській лікарні № 1, Пологівській центральній районній лікарні Запорізької області та в навчальний процес кафедри неврології та рефлексотерапії НМАПО ім. П.Л. Шупика. Матеріали роботи можуть бути використані в роботі неврологічних, нейроінфекційних, терапевтичних та реабілітаційних відділень.

Застосовані методи досліджень та лікування сучасні і дозволяють отримати достовірні результати.

Загальна характеристика дисертації

Структура дисертації відповідає основним вимогам ДАК України.

Дисертація виконана за загальною схемою, викладена на 299 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 79 таблицями та 19 рисунками. Список літератури містить 512 джерел, з них 175 вітчизняних та авторів держав СНД і 337 іншомовних авторів.

У першому розділі проведений аналітичний огляд літератури і висвітлюються дані численних дослідників стосовно факторів ризику при розсіяному склерозі. Акцентується увага на тому, збільшення поширеності РС в світі відбувається як внаслідок істинного збільшення захворюваності, так і за рахунок збільшення тривалості життя пацієнтів; відбувається прогресивне зростання екологічного та інформаційного навантаження. Але і на сьогоднішній день причина виникнення РС точно не з'ясована. Найбільш поширена думка про те, що РС виникає в результаті зовнішніх впливів на тлі генетичної схильності. Віддається перевага інфекційному агенту, зокрема вірусним інфекціям; гіповітамінозу вітаміну D; впливу ожиріння в підлітковому віці; впливу ряду екзотоксинів, радіаційному забрудненню, високочастотним хвилям, психоемоційному стресу, нездоровому способу життя. Цікавим є той факт, що у прискоренні прогресування РС приймає участь також фізична травма.

Пошукач також провів аналіз літературних джерел стосовно курабельних ланок патогенезу, ролі процесу нейропластичності у відновленні порушених функцій при РС. Він звертає увагу на те, РС складається із комплексу імунопатологічних і патохімічних реакцій, причому багато з них є надлишковим виразом фізіологічних реакцій. РС розгортається в центрі взаємодії нервової, імунної, серцево-судинної та ендокринної систем за участю зовнішніх тригерних чинників і генетичної передумовленості.

На наступному етапі своїх досліджень дисертант провів аналіз неврологічних симптомів, підходів до діагностики, лікування та реабілітації хворих при РС. Висвітлена роль пульс-терапії в лікуванні цього недугу, застосування раціональної нейропротекції і антиоксидантів; звертається увага на застосування симптоматичної терапії і медико-соціальної реабілітації. Він звертає увагу на

те, що застосування методів рефлексотерапії приводить до покращення психо-емоційного статусу, зменшення больових проявів, поліпшення зорових і тазових функцій, покращення якості життя. Доцільним є використання ряду інших фізіотерапевтичних методик. Геннадій Миколайович дав також оцінку раціональному використанню параклінічних методів діагностики РС (МРТ, ряду електрофізіологічних методів дослідження, імунологічного статусу).

На наступному етапі автором дана оцінка коморбідності при РС, її вплив на перебіг захворювання, особливості лікування хворих. Коморбідність, як свідчать дані сучасних досліджень, приводить до взаємного обтяження захворювань, поглиблює патологічний стан хворих і формує несприятливий прогноз. Наявність супутньої нозології у пацієнтів з РС може призвести до полікоморбідності, що прискорює розвиток симптомів неврологічного дефіциту, інвалідності і погіршує якість життя хворих. Але поглибленого науково обґрунтованого вивчення цього процесу не проводилося, що і послужило предметом досліджень.

В роботі також проводиться детальний аналіз стосовно застосування методів рефлексотерапії у лікуванні РС. На думку автора та за даними літературних джерел, методи акупунктури можуть найбільш активно впливати на такі прояви РС як біль, психо-емоційні розлади, порушення сну. Засобами рефлексотерапії можна значно покращити діяльність гепато-біліарної системи, нирок, підшлункової залози, інтенсивність вегетативних, психо-емоційних, цереброваскулярних порушень. Разом з тим, майже немає наукових досліджень, які б вивчали ефективність застосування акупунктури при РС.

В кінці розділу автор наводить перелік власних наукових робіт стосовно вище наведеного розділу дисертації.

У другому розділі « Матеріал та методи дослідження » наведена загальна клінічна характеристика хворих, детально описані методики клініко-неврологічних, клініко-соматичних, променевих, лабораторних та нейрофізіологічних інструментальних досліджень. Також проводилися і оцінювалися акупунктурні методи дослідження за методиками Накатані і Брату. Автор коротко наводить характеристику груп хворих, яким проводилися різноманітні засоби медикаментозного та не медикаментозного лікування. Вказані методи статистичного аналізу результатів досліджень.

Третій розділ дисертації присвячений клініко-епідеміологічній характеристиці обстежених хворих на РС. Середній вік у групі обстежених хворих складав $39,9 \pm 9,7$ років. Середній вік дебюту та гендерне співвідношення співпадали з даними літературних джерел. Дисертант провів розподіл груп хворих

для обстеження за віковими ознаками не за критеріями ВООЗ, а обстежив їх в підгрупах через кожні 10 років, від 21 до 61 року і більше. Найчастіше зверталися по допомогу пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років. Без супутніх захворювань домінували пацієнти у віці від 31 до 40 років. Починаючи з 41 року і більше починає стрімко зростати коморбідна патологія у хворих з РС, особливо з тривалістю захворювання 11 років і більше. Дисертант проводить також клініко-анамнестичну характеристику хворих на РС. Окрім симптомів, притаманних клінічним ознакам РС, у пацієнтів були ознака порушень органів травлення, гормональні дисфункції, розлади психоемоційної сфери. Достовірно було також встановлено, що пацієнти з ознаками РС частіше народжувалися навесні і на цю пору року найчастіше припадав дебют захворювання.

У наступному підрозділі дисертант дає клініко-неврологічну характеристику обстежених хворих. Превалювали пацієнти із середнім ступенем важкості захворювання. У них домінував ремітуючий тип перебігу захворювання. У аспекті коморбідності, у пацієнтів без супутніх захворювань частіше зустрічався рецидивуючо-ремітуючий перебіг процесу, а при наявності супутніх захворювань – прогресуючий та ремітуючи-прогресуючий. Автор також провів аналіз клінічних неврологічних проявів 216 пацієнтів з РС та 34 хворих на розсіяний енцефаломієліт та ретроспективний аналіз історій хвороб 115 хворих з РС та 30 осіб з розсіяним енцефаломієлітом. Було встановлено, що в обох групах домінували пірамідні та мозочкові розлади. Але при РС зустрічаються чутливі та церебральні розлади. Встановлено також, що у пацієнтів з наявністю супутньої патології частіше виявлялися ознаки тетрапарезу і високого спастичного тону. В цій групі хворих частіше діагностувалися ознаки дизестезії, парестезії. Коморбідний стан суттєво не впливав на якісь відмінні ознаки розладу функцій черепних нервів, але частіше призводив до розладу функції тазових органів та прогресування ознак інвалідності.

В кінці розділу дисертант наводить перелік статей стосовно даного розділу дисертації.

В четвертому розділі дисертації проведений аналіз факторів ризику у хворих на розсіяний склероз, який висвітлений в трьох підрозділах. Особлива увага приділена анамнезу захворювання. Дисертант аналізує вплив 13 факторів ризику і приходять до висновку, що такі чинники як психоемоційний стрес, вірусні інфекції, спадкова схильність та поєднання декількох чинників мають найбільший вплив як на початок розвитку РС, так і на розвиток загострення та розвиток прогресування процесу. Особливу увагу Геннадій Миколайович приділяє аналізу факторів ризику при РС в аспекті коморбідності. Автор, окрім

вище наведених чинників, довів, що на розвиток прогресування процесу значно впливають пологи, загострення вісцеральної патології, порушення сну.

В п'ятому розділі дисертації проведений порівняльний аналіз результатів деяких інструментальних (сомато-сенсорні викликані потенціали, електронейроміографія, електроенцефалографія, магнітно-резонансна томографія) та ряду лабораторних досліджень (загальні аналізи крові, сечі та ліквору; біохімічний аналіз крові та ліквору, імунологічні дослідження крові) в аспекті коморбідної патології при РС. У переважній більшості пацієнтів з наявними супутніми захворюваннями були статистично достовірно гіршими показники всіх наведених вище параклінічних методів дослідження у порівнянні з пацієнтами з РС без супутніх захворювань.

Шостий розділ дисертації присвячений аналізу коморбідної патології у обстежених хворих на РС. Дисертант узагальнив наявну коморбідну патологію за такими групами: автоімунна, респіраторна, нефрологічна, кардіоваскулярна, гастроентерологічна, ортопедична, неврологічна. Він також виділив групи пацієнтів з монокоморбідністю (одне супутнє захворювання) та полікоморбідністю (два і більше супутніх захворювань). В своїх дослідженнях автор дослідив, що в структурі коморбідної патології превалювали неврологічна патологія – 33,8 % (мігрень, тригемінальна невралгія, головний біль напруги, тощо), кардіоваскулярна (18,1 %) та респіраторна (15,3 %) патологія. Автором встановлено, що у пацієнтів з РС часто на субклінічному рівні зустрічаються гастроентерологічні захворювання, які сприяють розвитку психоемоційної дисфункції і зниженню стресостійкості пацієнтів з РС. Наявність респіраторної та нефрологічної коморбідності сприяла відносно м'якому первинно прогресуючому перебігу РС. В цьому ж розділі дисертант дає оцінку рівня депресії та втоми за різноманітними шкалами. Проведено було також оцінку рівня когнітивних порушень за допомогою Шкали MMSE. Отримано статистично достовірні результати про те, що наявність коморбідної патології усугубляє розлади вищої нервової діяльності у пацієнтів з РС. В аспекті коморбідності проаналізовані також особливості порушення сну у пацієнтів з РС. У пацієнтів з наявними супутніми захворюваннями спостерігалися більш важкі прояви безсоння і денної сонливості, які чітко корелювали із рівнем втоми у цієї категорії хворих. Дисертант в аспекті коморбідності провів також оцінку болю за допомогою вербальної аналогової шкали, опитувальника болю МакГілла та вивчав відображений біль за допомогою проби Геда. Було встановлено значне зростання інтенсивності больового синдрому при його полімодальному перебігу та за умов наявності коморбідності. Пошукач звернув увагу також на стоматологічні розлади у хворих на РС, які, на його думку, виникали внаслідок застосування агресивної імуносупресивної те-

рапії, несистематичного відвідування стоматолога, погіршення особистої гігієни і також впливали на погіршення перебігу РС.

Геннадій Миколайович провів також оцінку якості життя в аспекті коморбідності при РС. Він встановив, що максимальне зменшення показників якості життя спостерігалось у хворих з коморбідним та полімодальним больовими синдромами та за наявності трьох і більше супутніх захворювань.

В кінці розділу також наведено перелік статей, в яких відображені основні положення даного розділу дисертації.

В сьомому розділі дисертації, базуючись на власних спостереженнях 216 пацієнтів з РС, дисертант провів аналіз використаних методів акупунктурної діагностики та рефлексотерапії при лікуванні цих пацієнтів традиційними методами китайської медицини.

Без сумніву, сучасній людині важко вникнути в поняття древньокитайської філософії. Але якщо осучаснити наші розуміння і підійти до трактування цих понять з точки зору фізики, оскільки людина являє собою конденсатор, де голова несе позитивний заряд, а стопи – негативний і між ними циркулює постійний електричний струм (по китайським меридіанам? – своєрідним біологічним скловолокнам?), то стає зрозумілим доцільність діагностики у людини «ЧИ-енергії». Також слід зазначити, що переважна більшість біофізиків в сучасному світі трактують філософське поняття «янь» як діяльність симпатичного відділу вегетативної нервової системи, а «інь» – парасимпатичного. Тому проведені дисертантом дослідження життєдіяльності хворих з РС досить сучасні, особливо якщо врахувати, що для методів Накатані і Брату створені сучасні потужні комп'ютерні програми. Провівши синдромальну акупунктурну діагностику дисертант встановив, що у хворих з РС існують гетерогенні відмінності серед неврологічно однотипних пацієнтів. Ним був встановлений внесок гастроентерологічної коморбідної патології на модифікацію м'язового тону структури ЦНС у бік м'язової гіпотонії (формувався синдром «Дефіцит ЧИ печінки»). В той же час, за умов відсутності коморбідної патології, за даними синдромальної акупунктурної діагностики, у пацієнтів на РС достовірно частіше формувався парапарез кінцівок (діагностувався синдром «Дефіцит ІНЬ печінки та нирок»). При наявності неврологічної коморбідності (мігрень, тригіменальна невралгія, тощо та синдрому «Застій ЧИ печінки») у пацієнтів частіше виникали тетрапарез або монопарез центрального генезу.

Проведені засоби акупунктурної діагностики дозволили автору успішно застосувати цілий ряд методів рефлексотерапії в комплексному лікуванні хворих на РС . Ці методи при багатоголищевому ураженні ЦНС, на думку дисер-

танта, можуть виконувати роль «немедикаментозного енергокоректора», який володіє психостимулюючим, імуномодулюючим ефектом, поліпшує перебіг супутніх захворювань, сприяє профілактиці загострень та усуненню окремих симптомів загострення РС. Слід зазначити, що пошукач вперше як в Україні, так і за рубежом довів доцільність застосування методів рефлексотерапії (класичної голкорексотерапії, електроакупунктури, скальпової акупунктури, КВЧ-терапії, лазеропунктури) у складі комплексного лікування хворих на РС в аспекті коморбідності патології.

Розділ завершується цитуванням власних робіт стосовно вище висвітленої тематики.

У восьмому розділі дисертантом висвітлені питання оптимізації лікувальної тактики шляхом комплексної терапії хворих на РС в динаміці (зрівнювалась ефективність лікування на початку спостереження та через рік і два роки). Клінічно та за допомогою цілого арсеналу пара клінічних досліджень було встановлено ефективність застосування комплексної терапії хворих на РС у поєднанні із рядом методик рефлексотерапії. Зменшувалась частота загострень процесу, швидкість прогресування РС, покращувалися показники вищої нервової діяльності, якості життя пацієнтів. Поряд з цим, в залежності від виду превалювання коморбідної патології, дисертантом розроблений диференційований набір симптоматичної медикаментозної корекції супутньої коморбідної патології. Базуючись на власних спостереженнях автор розробив схему впливу вісцеральних порушень на модифікацію неврологічних симптомів мозком. Ним створений алгоритм ведення хворих на РС з урахуванням коморбідності.

Матеріали розділу викладені у цілому ряді власних робіт, що наведені в кінці розділу.

У дев'ятому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» наведено обґрунтоване обговорення результатів проведених клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. В цілому визначене значення отриманих результатів для теорії та практичної неврології, рефлексотерапії, внутрішньої медицини, ортопедії та медичної реабілітації.

Висновки витікають із проведених автором досліджень та відповідають поставленим задачам.

Список використаних джерел має 512 робіт, переважна більшість яких після 2007 року.

Автореферат та опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

Зауваження:

1. Декілька власних робіт дисертантом одночасно було процитовано в двох розділах дисертації.
2. На наш погляд, значно оживили б дисертацію виписки з історії хвороб 1-2 тематичних хворих.

Незважаючи на виявлені недоліки та зауваження, принципових зауважень щодо оформлення, подання матеріалу по суті немає.

Запитання:

1. Чим обумовлений поділ Вами на вікові групи через кожні 10 років (від 20 до 61 року і вище), а не за стандартними віковими градаціями ВООЗ?
2. Чим можете Ви пояснити частіше ураження структур шийного відділу спинного мозку і нижніх відділів головного мозку?
3. На якій стадії захворювання доцільно проводити сеанси рефлексотерапії?
4. Акцент на які точки акупунктури робили Ви з метою запобігання загострення РС?
5. Артроз суглобів нижніх кінцівок носив супутній характер чи був наслідком ускладнень РС?

Висновок

Дисертаційна робота Чуприни Геннадія Миколайовича на тему: «Розсіяний склероз: клініко-патогенетичні характеристики та терапевтичні підходи з урахуванням коморбідності», яка запропонована на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.15 – нервові хвороби, виконана на сучасному методичному та наукових рівнях дослідження, є закінченим самостійним науковим дослідженням.

Виконана робота вирішує актуальну наукову проблему удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування розсіяного склерозу з урахуванням коморбідної патології, що виявляється у поглиблені уявлень про нейрофізіологічні, нейроімунологічні, біохімічні механізми патогенезу цієї патології і розробці нової концепції комплексної лікувальної тактики цієї категорії хворих із врахуванням коморбідного стану пацієнтів та із застосуванням сучасних методів рефлексотерапії з урахуванням критеріїв диференційного вибору методів лікування.

Основні положення і висновки дисертаційної роботи обґрунтовані і науково аргументовані, відображають зміст роботи, відповідають завданням і меті дослідження.

Таким чином, за своєю актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю дисертаційна робота Чуприни Геннадія Миколайовича повністю відповідає вимогам п.10 « Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року, № 567, а сам здобувач заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю «нервові хвороби».

Офіційний опонент
завідувач лабораторії нейроортопедії
і проблем болю ДУ «Інститут травматології
та ортопедії НАМН України»,
доктор медичних наук

О. Є. Юрик