

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Малік Світлани Леонідівни на тему «Особливості перебігу множинного склерозу у хворих Подільського регіону України з урахуванням рівня забезпеченості вітаміну D₃» представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Актуальність теми.

Множинний склероз (МС) – хронічне демієлінізуюче захворювання з прогресуючим перебігом, яке є причиною тяжкої інвалідизації. Захворюваність і поширеність цієї хвороби неухильно зростає. Кількість хворих на МС у світі складає близько 2 млн., в Україні впродовж останніх 20 років поширеність МС зросла в 2,5 рази. За даними ВООЗ МС є найбільш частою причиною інвалідизації (після травматичних уражень) серед осіб молодого віку. Епідеміологія МС відрізняється відмінностями у етнічному, гендерному і віковому аспектах. У якості етіологічних чинників поряд з багатьма, розглядається географічний (географічне положення) і дефіцит вітаміну D. Наприклад, в Україні поширеність хвороби в центральних та східних регіонах в 3-5 разів вище, ніж в південних та західних регіонах.

Результати численних досліджень підтвердили роль дефіциту вітаміну D в етіології МС. І якщо врахувати, що у світі близько 1 млрд людей мають дефіцит вітаміну D, а в Україні, за даними літератури, близько 82 % населення має дефіцит вітаміну D, то в цьому аспекті уточнення значущості зовнішніх факторів в реалізації схильності до розсіяного склерозу є актуальним і перспективним.

Актуальним також є вивчення особливостей перебігу захворювання в межах одного географічного регіону з урахуванням рівня вітаміну D.

Незважаючи на численні наукові дослідження щодо впливу рівня вітаміну D на деякі клінічні параметри, ступінь інвалідизації у хворих на МС, багато питань, пов'язаних з розкриттям певних аспектів патогенезу, перебігу та прогнозування хвороби залишаються не з'ясованими. В лікуванні розсіяного склерозу в останні десятиліття застосовуються нові технології,

імуномодулююча терапія та цитостатики змінили перебіг МС на більш благоприємний. Проте пошуки нових методів лікування продовжуються.

Недостатньо вивченим і дискусійним залишається питання ефективності лікування пацієнтів на МС з включенням вітаміну D до стандартної терапії. Потребує уточнення система профілактичних зходів, спрямованих на зменшення захворюваності, рецидивів та прогресування хвороби.

Все вищезазначене обумовлює актуальність даної дисертаційної роботи.

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» (номер державної реєстрації 0196U004916), в реалізації якої дисертант є відповідальним співвиконавцем.

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

Дисертація базується на багатофакторному дослідженні з використанням комплексу загально-клінічних, клініко-неврологічних (із застосуванням спеціальних шкал і тестів) та вивченням функції ходи), нейропсихологічних, нейровізуалізаційних, лабораторних, статистичних методів дослідження.

В основу дисертаційної роботи покладено вивчення епідеміологічних та клініко-патогенетичних характеристик 188 хворих з множинним склерозом (з них 79 – у когортному дослідженні), які перебували на обстеженні та лікуванні.

Метою дослідження стало удосконалення діагностичного підходу та підвищення ефективності лікування та прогнозу у хворих на МС на основі

аналізу особливостей перебігу та динаміки неврологічного стану з урахуванням показників рівня забезпеченості вітаміном D3.

Відповідно до мети було сформульовано 5 завдань.

Правильно обрано об'єкт і предмет дослідження.

Методологічний комплекс включав загально-клінічне, клініко-неврологічне (із застосуванням шкали EDSS, MSFC, тест 9-HPT, T25FW, функція ходи вивчалась за допомогою системи GAITRite), нейропсихологічне дослідження проводили за допомогою слухового тесту PASAT-3, шкали MMSE, тривогу та депресію вивчали за допомогою шкали Гамільтона для оцінки тривоги (HARS) та депресії (HDRS), втому за допомогою шкали MFIS, оцінку якості життя – за опитувальником – SF-36), нейровізуалізаційне (МРТ), лабораторне (визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові), статистичні методи (пакет програм SPSS20).

Методичний комплекс, обраний дисертанткою є сучасним, інформативним і дозволяє отримати достовірні дані для інтерпретації результатів наукового дослідження.

Дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини.

Усі наукові положення і сформульовані висновки і рекомендації є цілком обгрунтованими, випливають із змісту роботи, мають теоретичне, наукове і практичне значення. Робота ілюстрована 45 таблицями і 19 рисунками. Бібліографічний список складає 249 джерел (з них 40 – кирилицею, 209 – латиницею).

Таким чином, наукові положення дисертації є обгрунтованими і достовірними.

Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій.

У дисертаційній роботі на підставі аналізу особливостей перебігу та динаміки неврологічного стану удосконалено діагностику та лікування хворих на МС з урахуванням рівня забезпеченості вітаміном D3.

Доповнені уявлення про клініко-патогенетичні зміни у хворих на МС залежно від забезпеченості вітаміном D, зокрема уточнена роль вітаміну D3 у

змінах клінічних характеристик при МС, зокрема в перебігу, частоті рецидивів, частоті нейровізуалізаційної активності.

Уточнені фактори ризику дефіциту D в дитячому та підлітковому віці та їх вплив на ризик розвитку МС у дорослих у популяції Вінницької області.

З'ясовано вплив рівня вітаміну D та сонячної експозиції на наявність і вираженість клініко-неврологічних порушень, змін в психоемоційній та когнітивній сферах.

Уточнено та представлено нові дані щодо впливу вітаміну D3 в поєднанні з імуномодулюючою терапією на клінічні характеристики МС та якість життя пацієнтів, зокрема показано зниження частоти рецидивів у пацієнтів на 21 % та частки пацієнтів з нейровізуалізаційною активністю на 24 % в результаті оптимізованого лікування.

Встановлено позитивний вплив річного курсу лікування офіційними препаратами вітаміну D на перебіг розсіяного склерозу, зокрема на стабільність неврологічного стану упродовж одного року спостереження.

Вперше доведено позитивний вплив лікування вітаміном D3 та лікувального комплексу, що включає вітамін D3 та засоби, що модифікують перебіг захворювання на динаміку розладів ходи, стан психоемоційної сфери у хворих на МС.

Доведено, що комплексне застосування імуномодулюючих препаратів та препарату вітаміну D3 (холекальциферол) поліпшує у хворих з рецидивуюче ремітуючим МС показники якості життя, знижує рівень втоми.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведені дослідження показують, що вміст в сироватці крові вітаміну D є важливим критерієм, що впливає на клінічні характеристики, перебіг та прогресування МС, а значить повинен враховуватись для диференційних підходів до оптимізації лікування і організації системи профілактичних заходів, спрямованих на зменшення показників захворюваності, рецидивів та прогресування хвороби.

Для практикуючих лікарів важливим є факт встановлення в результаті даного дослідження зниженого вмісту вітаміну 25(OH)D в сироватці крові у всіх хворих на МС.

Виявлення дефіциту вітаміну D, обтяжуючих супутніх факторів та оцінка ризику його виникнення під час МС, може позначитися на виборі подальшої терапії та загальному веденні хворих. Доведена в роботі роль дефіциту холекальциферолу в посиленні втоми, когнітивної дисфункції, депресивних розладів та його вплив на перебіг МС може бути підґрунтям до необхідності компенсації сироваткового рівня 25(OH)D, як важливої складової поліпшення якості життя хворих з МС.

Доведена ефективність призначення хворим на МС офіційних препаратів вітаміну D, як доповнення до лікування імуномодулюючими препаратами, що дозволило поліпшити результати протирецидивного лікування та якість життя хворих.

Визначення показників поширеності та представленість основних факторів ризику дефіциту D-25(OH)D у хворих на МС в популяції Вінницької області може стати основою для планування прогнозування перебігу хвороби та лікувально-діагностичного процесу у пацієнтів з МС.

Повнота викладення результатів дисертації в наукових працях.

За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт. Серед них: 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 в збірниках конференцій. Крім того, основні положення дисертаційної роботи доповідались на численних науково-практичних конференціях (у тому числі з міжнародною участю).

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Робота викладена на 177 сторінках друкованого тексту, з яких 125 сторінок займає основний зміст. Бібліографічний список складає 249 джерел (з них 40 – кирилицею та 209

латиницею). Робота ілюстрована 45 таблицями та 19 рисунками.

Огляд літератури викладений на 27 сторінках, має 4 підрозділи, в яких автор аналізує сучасні уявлення про множинний склероз та роль вітаміну D в його етіології розглядає проблему метаболізму та імунних аспектів вітаміну D, вірогідну участь його в патогенезі МС.

В одному в підрозділі розкриваються літературні дані щодо дефіциту вітаміну D при МС, відношення до клінічного перебігу та прогнозу захворювання.

Огляд літератури завершується аналізом літературних даних про терапевтичні ефекти вітаміну D у пацієнтів з МС. Проаналізувавши наявні наукові дані з питань, що стосуються місця і ролі вітаміну D у проблемі МС, дисертант робить резюме щодо подальших перспектив у дослідженні інших не з'ясованих аспектів множинного склерозу.

Розділ II «Загальна характеристика хворих та методи дослідження» складається з 3 підрозділів, в яких подається клінічна характеристика хворих, методики дослідження та статистичні методи обробки матеріалу. Згідно дизайну дослідження, останнє за задумом дисертанта, проходило в 3 етапи. Всього було обстежено 188 хворих, з них 79 прийняли участь у проспективному когортному дослідженні, метою якого було встановити вплив дефіциту вітаміну D на окремі симптоми МС, показники активності захворювання, параметри прогресування неврологічного дефіциту, зміни даних нейровізуалізації.

У цьому ж розділі детально описано розподіл хворих на 4 групи згідно з програмою лікування.

У другому підрозділі представлено методику дослідження, яке включало 3 етапи:

I етап – аналітичне епідеміологічне дослідження за методом «випадок-контроль», в якому прийняли участь 109 пацієнтів та 109 «парних» контролів з числа здорових осіб. На цьому етапі автор використовувала епідеміологічний опитувальник для дослідження факторів ризику зовнішнього середовища при МС.

II етап – когортне дослідження (79 хворих) з рецидивуюче-ремітуючим на вторинно-прогресуючим МС.

На III етапі хворі були поділені на 4 групи за методом лікування протягом 12 місяців.

Група I – 75 хворих з природним перебігом хвороби;

група II – 32 хворих, що отримували препарат вітаміну D3 Аквадетрим;

групі III – 32 пацієнта, що отримували імуномодулюючу терапію (бета-інтерферон чи глатирамеру ацетат) та препарат вітаміну D3;

група IV – 22 пацієнти, що отримували лише імуномодулюючу терапію.

На II, III етапах використовувався комплекс методик, який забезпечив якісну оцінку, як неврологічного, так і когнітивного статусу емоційної сфери та якості життя.

Для дослідження неврологічного статусу автор використовувала інформативні шкали: EDSS, MSFC, тест 9-HPT, пробу T25FW, когнітивний статус оцінювався за шкалою MMSE та тесту PASAT, емоційні розлади були оцінені за допомогою шкали Гамільтона для оцінки тривоги та депресії, рівень астенії за допомогою модифікованої шкали втоми (MFIS), якість життя – за опитувальником – SF-36, функція ходи досліджувалась за допомогою системи GAITRite).

В завершальній частині розділу автор описала методику аналізу МРТ зображень з використанням розробленого в клініці оригінального протоколу.

Хочу зазначити, що всі методики є високоінформативними, сучасними. Розділ написаний грамотно, дає чітку уяву про дизайн дослідження. Зауважень до даного розділу немає.

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

У цьому розділі представлено аналіз результатів епідеміологічного дослідження МС у Вінницькій області, метою якого було вивчення представленості основних факторів ризику дефіциту вітаміну D в дитячому

та юнацькому віці, а також їх ймовірної асоціації з розвитком МС у популяції Вінницької області.

У ході I етапу дослідження автор приймала до уваги та аналізувала роль таких факторів ризику дефіциту вітаміну D, як тривалість перебування на свіжому повітрі взимку у різні вікові періоди, тривалість перебування на сонці, проводився аналіз показників фенотипу шкіри, вживання вітамінних комплексів, харчових добавок або офіціальних препаратів, що містять вітамін D3, вживання природніх продуктів, що містять вітамін D3.

У результаті проведеного аналітичного дослідження було зроблено заключення, що найбільш значущими екзогенним фактором ризику розвитку МС, безперечно, є зниження тривалості сонячної інсоляції внаслідок зменшення перебування на вулиці впродовж літніх місяців, особливо у віці 7–15 років ($p < 0,001$), з поправкою на споживання риби та/або жиру печінки тріски). Недостатнє споживання природніх продуктів, котрі є джерелом вітаміну D2 та D3 (жир печінки тріски, риба свіжа та консервована, яєчний жовток і т. п.), а також офіціальних препаратів вітаміну D, мультивітамінів або харчових добавок, котрі його містять, особливо особами, які мають недостатню сонячну експозицію, може впливати на розвиток МС на рівні аналізованої популяції.

Розділ добре проілюстрований 7 таблицями і 3 рисунками.

Розділ IV «Вплив забезпеченості вітаміном D на симптоматику та перебіг множиного склерозу в популяції Вінницької області».

У 2-х підрозділах цього розділу представлені результати когортного дослідження 79 пацієнтів з МС.

У першому підрозділі подана характеристика функціональних та психоемоційних порушень, перебігу МС, показників забезпеченості організму вітаміном D у хворих на МС.

Аналізується розподіл хворих за типом рухової активності, за тяжкістю за шкалою EDSS, подаються демографічні та клінічні характеристики когорти хворих, частота виявлення розладів окремих функціональних систем, середні групові оцінки та зв'язок з загальною

оцінкою EDSS, детальна характеристика параметрів ходи, результат оцінки показників втоми, психопатологічних симптомів. Визначено що середнє значення концентрації 25(OH) D у сироватці крові є нижчим порівняно з нормативними даними.

Результати дослідження не виявили достовірних зв'язків між показниками концентрації вітаміну D, статтю та віком обстежених.

У цілому аналіз загального масиву хворих показав збіг отриманих даних за даними проведених популяційних досліджень у Вінницькій області та в Україні щодо частоти і структури функціональних порушень, перебігу хвороби темпу прогресування.

У другому підрозділі автор проводить аналіз відмінностей клінічних характеристик та перебігу МС у пацієнтів (а їх 28) з дефіцитом вітаміну D. Групу порівняння склали 51 особа без дефіциту вітаміну D.

В результаті порівняльного аналізу було встановлено, що клінічні характеристики МС у досліджуваній популяції хворих залежать від рівня забезпеченості вітаміном D.

Для пацієнтів з дефіцитом вітаміну D був властивий малорухомий спосіб життя, значно менша інсоляція. Найнижчі значення рівня 25(OH)D в сироватці крові було виявлено під час фази загострення та у хворих з вторинно-прогресуючим перебігом.

Встановлена наявність зворотньої кореляції між показниками забезпечення вітаміном D та індексом прогресування ($r=-0,3$), що дозволило автору дисертації стверджувати, що рівень вітаміну D в сироватці крові хворих на МС можна використовувати, як один із прогностичних маркерів перебігу патологічного процесу.

У групі з дефіцитом вітаміну D було визначено більш високі середні значення оцінок пірамідних функцій та зорових розладів. Так, у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D (за результатами кореляційного аналізу) було встановлено зниження швидкості ходи, частоти і довжини кроків та збільшення тривалості кроку. Порівняння середніх значень показників вираженості астеничного та психоемоційного синдромів виявило у хворих з

дефіцитом вітаміну D зворотній зв'язок між рівнями 25(OH)D або сонячної експозиції та вираженістю втоми ($p < 0,01$). Високі рівні 25(OH)D асоційовані з оцінкою вираженості когнітивної дисфункції ($p = 0,009$). Сонячна експозиція в найбільшому ступені ($p = 0,025$), ніж власно забезпеченість організму вітаміном D, впливає на рівень депресії.

Розділ написаний переконливо, професійно. Матеріал опрацьований за допомогою інформативних статистичних методів. 16 таблиць розділу наглядно ілюструють отримані дані.

Розділ V «Вивчення ефективності річного курсу компенсації дефіциту 25(OH) D за допомогою оригінального препарату холекальциферолу (вітаміну D3).

Розділ містить порівняльний аналіз груп на момент включення в дослідження, порівняльний аналіз динаміки розвитку неврологічного дефіциту та показників активності МС та порівняльний аналіз дослідження функціональних порушень та якості життя у досліджуваних групах пацієнтів.

В усіх групах проводився моніторинг наявності та частоти клінічно зафіксованих загострень МС, у II та III групах – моніторинг функції нирок (креатинін) та кальцію в сироватці крові. Після завершення учасниками призначеного 12-місячного курсу лікування проведено порівняння динаміки досліджуваних клініко-лабораторних параметрів та анкетування за шкалами Гамільтона для оцінки тривоги (HARS) та депресії (HDRS), MFIS, MMSE, SF-36.

Аналіз динаміки неврологічного дефіциту та показників активності МС у досліджуваних групах дозволив зробити заключення, що у хворих III групи доповнення імуномодулюючої терапії препаратом холекальциферолу (вітаміну D3) асоціювалось із зменшенням частки пацієнтів, які мали загострення МС впродовж річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH)D, у 2,6 рази.

Автором проаналізовано і динаміку оцінок EDSS протягом 1 року спостереження у всіх групах і з'ясовано, що частка пацієнтів, котрі дали

погіршення оцінок EDSS оцінок різного ступеня була в I групі хворих з природним перебігом МС у 8,2 рази вищою, ніж у пацієнтів, які отримували холекальциферол (II і III групи) (1,6% проти 12%).

У зв'язку з тим, що до теперішнього часу терапевтичний вплив вітаміну D на симптоми захворювання не вивчався, автором дослідження, крім узагальнених оцінок динаміки неврологічного дефіциту (EDSS), проведений також аналіз динаміки оцінок окремих функціональних систем, котрі стандартно вимірюються при визначенні стадії розвитку захворювання – EDSS.

Аналіз змін нейровізуалізаційних характеристик показав, що у пацієнтів III групи (отримували додатково вітамін D та імуномодулюючу терапію) частка активних вогнищ та нових і збільшених в об'ємі вогнищ була на 23,9 % меншою, аніж в групі порівняння та в групі, що отримувала лише вітамін D. Приблизно такий же % (24,4 %) зниження нейровізуалізаційної активності спостерігався і в групі IV.

Таким чином, наведена в цьому розділі характеристика матеріалу дає підстави вважати, що препарати холекальциферолу (вітаміну D3), як у вигляді монотерапії, так і в комплексі із засобами, що модифікують перебіг МС, вірогідно зменшують нейровізуалізаційні ознаки активності захворювання. Останнє підтверджує менша кількість нових вогнищ у T₂ режимі та достовірно нижча кількість активних вогнищ у T₁ режимі (p<0,05) у пацієнтів після річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH) D за допомогою офіційного препарату холекальциферолу (вітаміну D3).

Автором дисертації зроблено висновок про те, що існуюча стандартна терапія, що модифікує перебіг МС, має лише частковий вплив на прогресування неврологічного дефіциту, хоча певні тенденції такого впливу можуть відслідковуватись при більш тривалому ($\geq 3-5$ років) спостереженні. Отримані у ході дослідження дані підкреслюють необхідність спроб комбінованої терапії, що співвідноситься з думкою інших дослідників щодо комплементарності механізмів дії вітаміну D та інтерферону- β .

Ретельно проаналізувавши результати психологічного тестування

«якості життя пацієнтів», вплив лікувальних комплексів на динаміку психоемоційних, когнітивних дисфункцій та функцію ходи автор дійшла до висновку, що в III групі хворих призначення препарату вітаміну D3 в поєднанні в модифікуючою перебіг МС терапією дало можливість знизити вираженість когнітивної дисфункції за результатами тесту PASAT ($p=0,041$), втоми ($p=0,039$), покращити функцію ніг (за результатами тесту 25 Foot Walk ($p=0,025$) та деякі показники якості життя (показник загального сприйняття здоров'я ($p=0,008$) і соціальної активності ($p=0,006$).

Пацієнти цієї ж групи мали достовірно нижчі показники фізичної і когнітивної втоми порівняно з групою I.

Отримані дані дали змогу автору дисертаційної роботи сформулювати висновок № 5.

Розділ написаний професійно, з ретельно проведеним аналізом отриманих даних, що дало змогу автору зробити адекватні висновки, заключення та практичні рекомендації.

Ілюстрації до розділу (20 таблиць) підтверджують обґрунтованість результатів, отриманих у даному розділі роботи.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження базується на наведених у розділах дисертаційної роботи даних. Узагальнивши отримані дані у порівняльному аспекті з літературними джерелами, дисертантка дала наукове трактування усім положенням, які лягли в основу наукової новизни та висновків.

Висновки є обґрунтованими, випливають із результатів, отриманих в процесі виконання роботи.

Принципових зауважень до дисертації немає. Окремі зауваження стосуються наявності деяких стилістичних та граматичних помилок, що зустрічаються в роботі.

В плані дискусії прошу висвітлити наступні запитання:

1. Чи враховували Ви під час свого дослідження наявність у пацієнтів коморбідної патології, особливо тієї, яка може залежати від низького рівня вітаміну D (цукровий діабет, ожиріння та ін.)?
2. Чи призначалися пацієнтам, у яких була виявлена депресія, антидепресанти; якщо так, які саме?
3. Які необхідні лабораторні дослідження доцільно проводити для контролю передозування вітаміну D?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Малик Світлани Леонідівни на тему «Особливості перебігу множинного склерозу у хворих Подільського регіону України з урахуванням рівня забезпеченості вітаміну D» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології, а саме удосконалення діагностичного підходу та підвищення ефективності лікування та прогнозу хворих на множинний склероз на основі аналізу особливостей перебігу та динаміки захворювання з урахуванням показників рівня забезпеченості вітаміном D3.

На підставі отриманих даних патогенетично обгрунтовано ефективні підходи до лікування та профілактики прогресування множинного склерозу.

Таким чином, за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, науково-обгрунтованими результатами робота 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
С.І. Шкробот

С.І. Шкробот