

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук

Копчак Оксани Олегівни

на дисертаційну роботу на дисертацію Домрес Н.В. «Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Актуальність теми дисертації.

Актуальність дисертаційної роботи обумовлена значною поширеністю розсіяного склерозу (РС) серед населення України та світу, особливо у осіб молодого працездатного віку, що є причиною значних економічних втрат і робить проблему не тільки медичною, але і соціально-економічною. Вагомий відсоток інвалідизації пацієнтів спонукає до подальшого поглибленого вивчення різноманітних аспектів цієї патології.

Зважаючи на те, що РС є другою причиною інвалідності серед неврологічних захворювань, актуальною для клінічної практики є вчасна діагностика та адекватна корекція спастичності, яка є одним з проявів захворювання, що має інвалідизуючий вплив вже на початкових етапах його розвитку. На сьогоднішній день вивчені патофізіологічні механізми розвитку та клінічні прояви спастичності у хворих на РС. Відомо, що спастичність має прямий кореляційний зв'язок із загальним балом за шкалою EDSS, вираженість останньої залежить від типу перебігу РС (найбільший рівень спастичності мають пацієнти з вторинно та первинно прогресуючим типом захворювання). Спастичність здійснює значний негативний вплив на якість життя пацієнтів, може бути основною причиною порушення працездатності, втоми та призводити до виникнення бальового синдрому у пацієнтів з РС. Враховуючи різноманітність патофізіологічних механізмів виникнення, наявність індивідуальних особливостей вираженості змін м'язового тонусу у

пацієнтів в залежності від дії низки різноманітних чинників, потребують уточнення прогностичні фактори розвитку спастичності з метою застосування індивідуалізованих підходів до її корекції.

Отже, дисертаційна робота Домрес Н.В., яка має за мету удосконалення критеріїв діагностики та оптимізації лікування спастичності у хворих на РС на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, електронейрофізіологічного та нейровізуалізаційного дослідження, є актуальною, вчасною та перспективною.

Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за темою: «Вивчити епідеміологічні, клініко-патогенетичні, нейропсихологічні особливості у хворих на розсіяний склероз та розробити методи корекції когнітивних та психоемоційних порушень» (№ держреєстрації 0117U002256, 2017-2020 рр.).

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

Дисертаційна робота має концепцію, для обґрунтування якої автором розроблений чіткий, логічний дизайн, побудований на основі доказової медицини (матеріал, принцип формування груп, методи та аналіз результатів дослідження). Автором досліджена репрезентативна вибірка пацієнтів: було обстежено 120 пацієнтів з клінічно достовірним РС, діагноз яких відповідав критеріям McDonald 2017. Серед обстежених пацієнтів ознаки спастичності було знайдено у 100 (83%) обстежених, які склали основну групу.

Дисерант проводила обстеження хворих на РС із застосуванням адекватних сучасних методів дослідження: комплексне клініко-неврологічне дослідження з визначенням ступеня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS, оцінкою м'язового тонусу за модифікованою шкалою Ешвортса, нейрофункціональне обстеження (25-футова хода із засіканням часу (T25-

FW), Тест з дев'ятьма отворами та стрижнями (9-NPT) та оцінку болю за візуально-аналоговою шкалою болю (VAS), визначення якості життя за шкалою оцінки якості життя (EQ-5D), оцінка втоми за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS)), нейровізуалізаційне дослідження (МРТ) головного та спинного мозку, електронейроміографічне дослідження. Для обробки отриманих результатів використано потужну батарею сучасних статистичних методів.

Все вище зазначене дозволило автору досягти мети дослідження та повністю вирішити поставлені в роботі задачі. Кожне нове положення знайшло логічне, наукове обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації. Саме тому, можна вважати результати дисертаційного дослідження обґрунтованими та достовірними. Автореферат відповідає змісту дисертації та повністю відображає суть роботи.

Наукова новизна отриманих результатів та теоретична значимість отриманих результатів.

Дисертантом було здійснено комплексну клініко-нейрофізіологічну, нейрофункціональну та нейровізуалізаційну оцінку спастичності у обстежених хворих на РС, що дало змогу визначити електрофізіологічні індикатори проявів спастичності, оцінити прогностичне значення нейровізуалізаційних характеристик для оцінки рівня спастичності.

Автором було встановлено взаємозв'язки між показниками нейрофункціонального дослідження, болю, втоми, якості життя та рівнем спастичності у обстежених пацієнтів з РС.

В дисертаційній роботі в результаті проведення множинного кореляційно-регресійного аналізу клінічних, нейрофункціональних та нейровізуалізаційних чинників, що пов'язані зі спастичностю, виявлено прогностичні фактори розвитку спастичності та досягнення високого балу останньої.

Спираючись на дані комплексного клініко-нейрофункціонального та нейрофізіологічного дослідження було проведено оцінку ефективності антиспастичної терапії у хворих на РС.

Апробація результатів дисертаційної роботи відбулася на засідання аprobacійної ради «Нервові хвороби і психіатрія» Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 21 грудня 2020 року.

Результати дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи» (Київ, 2019 і 2020 рік).

Практична значимість отриманих результатів.

Результати дисертаційної роботи сприятимуть підвищенню якості надання медичної допомоги хворим на РС. Автором обґрунтовано доцільність комплексного клініко-неврологічного, нейрофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження пацієнтів зі спастичністю при РС. Рекомендовано проведення нейрофункціональних тестів верхніх та нижніх кінцівок (9-HPT, T25-FW), застосування шкал для оцінки втоми, болю та якості життя (MFIS, VAS, EuroQol-5D), електронейроміографічного обстеження верхніх та нижніх кінцівок за неінвазивною стимуляційною методикою (визначення M-амплітуди, M-латентності, F-латентності при обстеженні рухових і чутливих волокон n.medianus, рухових волокон n.tibialis, F-хвилі nn. medianus, tibialis). В дисертації описані предиктори ранньої появи спастичності, врахування яких у клінічній практиці дозволить вчасно діагностувати спастичність у хворих на РС, а також вчасно почати лікування, що попереджатиме розвиток високого балу спастичності. Удосконалення методів діагностики і лікування спастичності у хворих на РС матиме позитивний вплив на функцію ходи, верхніх та нижніх кінцівок у пацієнтів із РС, сприятиме покращенню якості життя пацієнтів, зниженню рівня втоми і болю.

Практична значимість роботи підтверджується широким впровадженням результатів дисертаційного дослідження в клінічну практику:

в лікувальну практику КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» (м. Київ); КНП «Київська міська клінічна лікарня №8» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №1» (м. Київ). Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі неврології, психіатрії та фізичної реабілітації Київського медичного університету.

Повнота викладення результатів роботи в публікаціях.

Результати дисертаційної роботи достатньо відображені у наукових працях, із них 6 – це статті в наукових фахових виданнях за переліком МОН України (две одноосібно); 2 – у закордонних виданнях.

Опубліковані праці повністю відображають одержані здобувачем результати та викладені в дисертації наукові положення.

Особистий внесок дисертанта.

Дисертація є самостійною науково-дослідною працею здобувача. Дисертантом здійснено патентний та літературний пошук, сформульовано мету та завдання дослідження; проведено підбір пацієнтів. Здобувачем самостійно сплановано дизайн дослідження, зібрано первинний матеріал, виконано клініко-неврологічне та електронейроміографічне дослідження, здійснено аналіз даних анамнезу, результатів неврологічного, нейровізуалізаційного досліджень із наступним статистичним аналізом отриманих результатів і формулюванням висновків, оформлена дисертаційна робота, підготовані до друку наукові праці, які відображають основні положення дисертаційної роботи. У наукових працях, які опубліковано спільно зі співавторами, участь автора є чітко визначеною.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота Домрес Н. В. написана українською мовою згідно з вимогами МОН України до оформлення, викладена на 186 сторінках машинописного тексту. Наукова праця складається з анотацій (українською, російською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, розділу з

описанням матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 181 джерело, з них 20 кирилицею, 161 латиницею. Роботу ілюстровано 47 таблицями та 46 рисунками.

В анонтації дисертант українською, російською та англійською мовами стисло представила основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення, подала ключові слова, а також список публікацій за темою дисертації із зазначенням особистого внеску у кожну друковану зі співавторами працю.

У **вступі** автором обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, викладено наукову, теоретичну та практичну значимість роботи, особистий внесок здобувача, зв'язок роботи з науковими темами, апробацію роботи, публікації за темою дисертації.

В літературному огляді автором наведено сучасні дані щодо патофізіологічних механізмів формування спастичності та клінічних проявів останньої, також деталізовано типи тяжкої спастичності нижніх кінцівок при РС. Дисертантом представлено методи оцінки спастичності при РС за допомогою клінічних шкал з детальним їх описом, електрофізіологічних методів (ЕНМГ, еластографія, транскраніальна магнітна стимуляція) нейрофункціонального дослідження, зазначено місце шкали втоми, болю, якості життя в оцінці спастичності. Автор також підіймає питання щодо прогностичної ролі МРТ для оцінки спастичності при РС, при цьому приходить до висновку, що це питання в літературі не достатньо висвітлене.

В огляді літератури дисертант наводить суперечливі результати досліджень із зазначенням тих аспектів, що потребують подальшого вивчення, зокрема щодо особливостей клінічних проявів спастичності у хворих з різними типами перебігу РС, в залежності від тривалості захворювання та демографічних показників. Посилаючись на дані літератури,

дисертант відмічає, що потребують вивчення питання ранньої діагностики спастичності при РС, визначення інструментальних індикаторів спастичності, прогностично несприятливих факторів розвитку високого рівня спастичності та оптимізації лікування. Домрес Н.В. наводить опис сучасних медикаментозних засобів для корекції спастичності і наголошує на важливості мультидисциплінарного підходу в процесі лікування і реабілітації з включенням невролога, самого пацієнта з важливістю його суб'єктивної оцінки щодо ефективності призначеної терапії. Огляд літератури написаний творчо з детальним аналізом значного обсягу сучасних джерел.

Другий розділ дисертаційної роботи «Матеріали та методи» присвячений загальній характеристиці обстежених пацієнтів та опису клініко-інструментальних методів, які були використані в роботі. Деталізовано кінцеві точки відліку EDSS для оцінки рівнів інвалідації, шкалу Ешвортса для кількісної оцінки вираженості змін м'язевого тонусу, сучасні нейрофункціональні шкали та тести (25-футова хода із засіканням часу, тест з дев'ятьма отворами та стрижнями, дослідження болювих відчуттів за візуально-аналоговою шкалою болю, оцінку якості життя за шкалою EuroQol (EQ-5D), оцінку впливу втоми за модифікованою шкалою впливу втоми(MFIS). Автором докладно розписана методологія нейрофізіологічного дослідження, яка включала електронейроміографію за стимуляційною неінвазивною методикою у таких ділянках, як рухові волокна n. medianus, n. tibialis, чутливі волокна m. medianus, F-хвиля n. medianus, n. tibialis, Н-рефлекс. Дисертантом висвітлено показники, які оцінювалися в роботі при проведенні МРТ головного та спинного мозку: кількість гіперінтенсивних вогнищ на Т2-зважених зображеннях, у тому числі кількість вогнищ більших за 3 мм, кількість Т1-вогнищ, Gd+ вогнищ. Наведений в дисертації обсяг досліджень є достатнім та адекватним для вирішення завдань, що поставлені.

Третій розділ «Рівень спастичності хворих з РС залежно від клініко-демографічних характеристик» складається з 2-х підрозділів та висвітлює детальний аналіз рівня спастичності у хворих з розсіяним склерозом в залежності від клініко-демографічних характеристик. На підставі проведеного кореляційно-регресійного аналізу виявлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та віком пацієнтів, найбільші значення середньої і сумарної спастичності були зареєстровані у хворих з вторинно прогресуючим РС: Дисертант встановила, що найбільший вплив на рівень сумарного балу спастичності спричиняють рівень загального балу за шкалою EDSS, рівень порушень у пірамідній та тазовій функціональних системах.

У четвертому розділі, що складається з 2-х підрозділів, дисертант визначила кореляції між результатами нейрофункціонального і нейропсихологічного дослідження та рівнем спастичності. За допомогою даних функціональних проб (T25-FW, 9-HPT) було оцінено функціональний стан кінцівок та взаємозв'язок останнього з вираженістю спастичності за сумарним та середнім балом. Автором було продемонстровано, що швидкість виконання нейрофункціональних тестів верхніми і нижніми кінцівками (9-HPT, 25-FW) достовірно знижується відповідно до підвищення рівня спастичності. При проведенні дослідження за шкалами, що оцінюють якість життя, рівень болю та вплив втоми, дисертант показала, що якість життя достовірно знижується, втома достовірно підвищується, а рівень болю зростає при підвищенні балу спастичності у хворих на РС.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячено дослідженню функціонального стану м'язових волокон у хворих зі спастичністю за результатами електронейроміографії. Автором виявлено, що амплітуда М-відповіді є найбільш чутливим індикатором ранніх проявів спастичності. Було також проведено прогностичну оцінку розвитку спастичності м'язів у хворих на РС за показниками електронейроміографії і встановлено, що прогностичне значення для розвитку спастичності має зменшення амплітуди

М-відповіді на верхніх і нижніх кінцівках, збільшення М-латентності М-відповіді та F-латентності середньої на верхніх кінцівках.

В шостому розділі «Прогностична оцінка ризику розвитку спастичності за результатами МРТ» автором було визначено, що розвиток спастичності у хворих на РС достовірно залежить від наявності вогнищ у спинного мозку, кількості Т2-вогнищ у головному мозку > 20 та кількості Т1-вогнищ у головному мозку. Відповідно до отриманих дисертантом даних, прогностичне значення для розвитку високого балу сумарної спастичності має локалізація > 7 вогнищ в перивентрикулярній ділянці головного мозку, спинному мозку .

У сьомому розділі автор проводить оцінку ефективності антиспастичної терапії у хворих на РС на підставі комплексного клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного дослідження, шкал болю, втоми та якості життя. Дисертантом показано, що препарати антиспастичної терапії (тіоколхікозид, толперизон та баклофен) достовірно зменшують сумарний бал спастичності за шкалою Ешворта, позитивно впливають на якість життя хворих, показники втоми, зокрема мідокалм.

В розділі аналіз та узагальнення результатів дослідження автором коротко та чітко представлені основні положення отриманих результатів всіх розділів дисертаційного дослідження.

Висновки у кількості 6 є обґрутованими, цілком випливають із змісту роботи, відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації чітко викладені і підкреслюють практичну спрямованість роботи та важливість її для оптимізації надання медичної допомоги хворим з РС.

Зауваження та питання

Принципових зауважень до оформлення та змісту дисертаційної роботи немає. В той же час, звертають на себе увагу окремі неточності, технічні та стилістичні помилки, однак все вище зазначене не знижує загального

позитивного враження від дисертаційного дослідження та його науково-практичного значення.

В плані наукової дискусії бажано отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Які нейрохімічні патофізіологічні механізми виникнення спастичності у хворих на РС?
2. Чи оцінювали Ви вплив терапії, що модифікує перебіг захворювання, на спастичність у обстежених Вами пацієнтів? Які є дані літератури з цього приводу?
3. Яким є оптимальний рівень корекції спастичності у пацієнтів з РС, на Вашу думку? На які показники ми маємо спиратись в рутинній клінічній практиці при цьому?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Домрес Н.В. на тему: «**Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз**» виконана на високому методичному рівні, є завершеним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну проблему щодо удосконалення критеріїв ранньої діагностики спастичності при РС, визначення ранніх індикаторів спастичності та предикторів розвитку вираженої спастичності, на підставі комплексного клініко-неврологічного, електронейрофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження та оптимізації лікування спастичності засобами антиспастичної терапії. Робота має теоретичне та науково-практичне значення, виконана з використанням методологічно вірного підходу та сучасних методів дослідження.

Робота за своєю актуальністю, концептуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням 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 її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Завідувач кафедри неврології, психіатрії
та фізичної реабілітації
ПВНЗ «Київський медичний університет»,
доктор медичних наук

Копчак О.О.

