

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук доцента
Чуприни Г. М. на дисертаційну роботу Домрес Н. В. на тему «Клініко-
параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на
розсіяний склероз», представлену на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби**

1.Актуальність обраної теми дисертації. Кандидатська дисертація Домрес Наталії Вадимівни «Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз» присвячена актуальній проблемі неврології - вивченю та корекції спастичності, що є вкрай поширеним явищем у пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) і буває однією з головних причин поглиблення інвалідизації, співставимою зі зменшенням м'язової сили і психоемоційними та мозочковими розладами.

Спастичність спостерігається у 35%-86% хворих РС, при цьому до 90% пацієнтів з проявами спастичності вказують, що цей симптом є самим тривалим серед інших впродовж всього терміну перебігу РС. У переважної більшості хворих на РС посилення спастичності провокує погіршення перебігу інших симптомів захворювання: від 40% до 70% хворих пов'язують зі спастичністю збільшення проявів втоми, бюлю, а майже 80% пацієнтів вважають його причиною значного або середнього ступеня погіршення якості життя.

Відсутність спастичності при РС має місце лише у 6% хворих, а спектр інтенсивності її проявів коливається від мінімальної або легко вираженої (60%) до помірної (18%) і важкої, з вираженим обмеженням повсякденної діяльності(16%). По цій причині українською важливо проводити точну діагностику вираженості спастичності – чому і була присвячена значна частина дисертації Домрес Н. В., - як за допомогою клінічних шкальних оцінок, так і з використанням електронейроміографії (ЕНМГ), що дасть можливість призначити вчасно адекватну, диференційовану її корекцію.

Між тим, прояви спастичності при РС гірше реагують на лікування в порівнянні з іншими захворюваннями ЦНС. Причина цього феномену,

ймовірно, пояснює у тому, що в різних умовах (часових, нозологічних), структури ЦНС, які приймають участь у регуляції м'язового тонусу, можуть модифікувати його різними способами. Цей факт ставить низку важливих завдань перед сучасною неврологічною наукою: по-перше, проведення детального комплексного аналізу ефективності терапії спастичності при РС, адже дотепер він проведений не був, і по-друге, встановлення зв'язку між локалізацією вогнищ демієнізації в різних структурах ЦНС при РС і проявами спастичності у хворих, зокрема на основі клініки та методів нейровізуалізації, що допоможе більш точно розуміти патофізіологічні механізми формування спастичності при цьому захворюванні. Обидві вищевказані задачі Домрес Н. В. поставила у своєму дисертаційному дослідженні.

Тепер щодо адекватності лікування спастичності: на даний момент лише 78% хворих на РС з важким ступенем її вираженості охоплені медикаментозним лікуванням у достатній мірі, інші ж 22% не мають якої-небудь постійної схеми лікування.

Таким чином, зважаючи на зростання захворюваності і поширеності РС як взагалі у світі, так, зокрема, і в Україні, швидкі темпи і високий ступінь інвалідації, зокрема, завдяки внеску спастичності в клінічну картину РС, не вирішенні остаточно питання щодо механізмів формування, діагностики, лікування спастичності у хворих на РС, зрозуміла зацікавленість світової неврологічної спільноти до розв'язання найбільш значущих проблем цієї патології.

Отже, можна резюмувати: дисертаційне дослідження Домрес Наталії Вадимівни є актуальним, своєчасним і відповідає запитам практичної медицини.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Домрес Н. В. є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця: «Вивчити епідеміологічні, клініко-патогенетичні, нейропсихологічні особливості у хворих на розсіяний склероз та

розробити методи корекції когнітивних та психоемоційних порушень» (№ держреєстрації 0117U002256, 2017-2020 pp.).

3. Ступінь обґрунтованості, достовірності основних положень і висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, особистий внесок здобувача.

Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які наведені у дисертації Домрес Н. В., є обґрунтованими, підтверджени отриманими результатами, визначаються достатнім об'ємом клінічних спостережень – 120. В це число увійшли хворі з клінічно достовірним діагнозом РС, серед яких у 100(83%) були виявлені ознаки спастичності. Також в роботі наводиться аналіз результатів медикаментозного лікування спастичності у 68 хворих на РС. Всі обстеженні пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі розсіяного склерозу.

Мета, об'єкт і предмет дослідження відповідають обраній темі дисертації. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Здобувачем використаний комплекс сучасних методів обстеження: клініко-неврологічне, нейропсихологічне, нейровізуалізаційне, нейрофункціональне, нейрофізіологічне та сучасні методи статистичної оцінки результатів. Комплексне клініко-неврологічне обстеження здійснювалося з визначенням ступеня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS, оцінкою м'язового тонусу за модифікованою шкалою Ешвортса. Нейропсихологічне обстеження хворих полягало у використанні: дослідження болю за VAS; оцінки якості життя за шкалою EuroQol; оцінки впливу втоми за модифікованою шкалою втоми. Нейрофункціональне обстеження включало: тест 25-футової ходи із засіканням часу та тест з дев'ятьма отворами та стрижнями. Нейровізуалізаційні методи полягали у МРТ-дослідження головного мозку та спинного мозку, нейрофізіологічне обстеження – у проведенні стимуляційної ЕНМГ для уточнення проявів спастичності. З метою статистичної обробки цифрових даних в роботі використовувалося сучасне

програмне забезпечення, а також сучасні методи статистичного аналізу даних: описової статистики, оцінка вірогідності, кореляційно-регресійний аналіз, показники відношення шансів, та інші.

В дисертації наведено 47 таблиць та 46 рисунків, які покращують сприйняття роботи, узагальнюють фактичний клінічний матеріал і підтверджують достовірність та обґрунтованість отриманих даних. Таким чином, достовірність інтерпретації клінічних даних, отриманих шляхом використання сучасних методів дослідження, грамотно опрацьованих статистично, а також якість методологічного рівня, сумнівів не викликають.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача: вона самостійно здійснила аналіз джерел літератури за темою дисертації, особисто розробила програму дослідження, самостійно провела ЕНМГ-дослідження хворим в динаміці, сформувала первинну базу даних хворих, провела статистичний аналіз, вибрала методологічні підходи. Основним є внесок дисертанта у проведення комплексного клініко-неврологічного обстеження. Самостійно автор написала всі розділи роботи, узагальнила отримані дані, сформулювала основні положення та висновки, підготувала та опублікувала результати дослідження (частково – у співавторстві) у фахових періодичних виданнях.

4. Ступінь новизни наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладу у наукових працях.

Комплексний підхід до наукового дослідження, проведеного Домрес Н. В., дає підстави визначити наукову новизну таким чином:

- уперше в межах України проведена комплексна клініко-нейрофізіологічна, нейрофункціональна та нейровізуалізаційна оцінка спастичності у хворих на РС;
- уперше визначено індикатори появи спастичності за даними ЕНМГ;

- уперше показано кореляцію рівня спастичності з локалізацією та кількістю вогнищ деміелінізації у ЦНС за даними МРТ та визначено їх прогностичне значення;
- у хворих на РС. уточнені взаємозв'язки між рівнем спастичності та показниками нейрофункціонального дослідження, болю, втоми, якості життя;

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, серед яких 5 статей у фахових виданнях України, 2 - в іноземних виданнях (1 – Росія, 1- Індія). Є 2 одноосібні публікації. Робота достатньо апробована у вигляді доповідей на 2 вітчизняних наукових форумах з міжнародною участю та на засіданні аprobacійної ради «Нервові хвороби і психіатрія» НМУ імені О. О. Богомольця.

5. Важливість результатів дослідження для науки та практики, шляхи їх використання. Теоретичне значення дисертаційної роботи Домрес Н. В. полягає в розширенні сучасних уявлень про патогенез спастичності при РС. Важливим теоретичним здобутком роботи є виявлення прогностичних факторів розвитку спастичності та максимальних її градацій за даними нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних методів дослідження, а також проведення уперше в Україні комплексної оцінки ефективності лікування спастичності на підставі комплексного клініко-нейрофункціонального та нейрофізіологічного дослідження.

Щодо значення результатів дослідження Домрес Н. В. для клінічної неврології, то слід відзначити, що у ході виконання дисертаційної роботи було обґрунтовано доцільність комплексного клініко-неврологічного, електро-нейрофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження пацієнтів зі спастичністю при РС. Показано доцільність проведення нейрофункціональних тестів верхніх та нижніх кінцівок (9-НРТ, T25-FW), нейropsихологічних тестів (EuroQol-5D, MFIS, VAS), ЕНМГ-дослідження. Було виявлено предиктори ранньої появи спастичності, врахування яких у клінічній практиці дозволить вчасно діагностувати

спастичність у хворих на РС та провести її адекватну медикаментозну корекцію, запобігаючи максимальній її вирадженості.

Таким чином, за результатами дослідження Домрес Н. В. було удосконалено методи діагностики і лікування спастичності у хворих на РС, впровадження чого в клінічну практику дозволить позитивно вплинути на функцію ходи, інші рухові та чутливі функції хворих на РС, що у підсумку дозволить покращити якість їх життя.

Результати дисертації Домрес Н. В. мають практичне значення як для сучасної клінічної неврології, так і для педагогічного процесу кафедр неврологічного профілю вищих навчальних медичних закладів. Нові теоретичні положення дисертації використовуються у навчальному процесі двох кафедр: неврології НМУ імені О. О. Богомольця та неврології, психіатрії та фізичної реабілітації КМУ.

6.Загальна характеристика дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Домрес Н. В. викладена українською мовою на 186 сторінках друкованого тексту, оформлена згідно існуючих вимог МОН України, містить анотації, список публікацій здобувача, вступ, характеристику сучасного стану проблеми спастичності при РС, її патофізіології, методів її дослідження та лікування, згідно з даними літературних джерел, розділ матеріалу і методів, п'ять розділів власних спостережень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, додатки. Список використаних джерел літератури містить 181 найменування, з них 20 кирилицею, 161 латиницею. Переважна більшість джерел за останні 5 років.

У вступі автором обґрунтовані актуальність теми, мета та завдання, відмічений зв'язок з науковими програмами. Мета роботи чітко сформульована, методики обстеження хворих адекватні. У цьому розділі також викладено наукову новизну роботи, її практичне значення, впровадження результатів роботи у практику, наводяться дані про апробацію результатів

дисертації та особистий внесок дисертанта. Здобувач яскраво підкреслила велику злободенність даної світової проблеми – РС, що характеризується тенденцією до збільшення захворюваності та поширеності. Також показано важливість вивчення особливостей розвитку та перебігу проявів спастичності при РС, їх впливу на поглиблення неврологічного дефіциту, розвиток інших симптомів, важливість своєчасної адекватної корекції з метою запобігання погіршення. Дисертант чітко показала межу між відомим та невивченим у спеціальній літературі із предмету дослідження.

Основна частина дисертації розпочинається з *аналітичного огляду літературних джерел* - характеристики сучасних аспектів проблеми спастичності у хворих на РС, що має 3 підрозділи.

В цьому розділі дисертант показала патофізіологічні аспекти формування спастичності при РС, висвітлила клінічні ознаки спастичності при РС та методи її оцінки – клінічні, нейрофункціональні. Також була охарактеризована роль нейрофізіологічних і нейровізуалізаційних досліджень в оцінці спастичності при РС. Особливе зацікавлення в мене викликав підрозділ з описанням методів оцінки спастичності: в ньому яскраво продемонстрована доцільність використання клінічних та нейрофункціональних методів для точної діагностики спастичності і показана можливість застосування ЕНМГ як раннього індикатора спастичності, методу, що поряд з МРТ головного і спинного мозку - може виступити у ролі прогностичного критерію при оцінці спастичності у хворих на РС.

Також позитивної оцінки заслуговує підрозділ «Вплив антиспастичної терапії на рівень спастичності при РС», в якому автор проводить порівняльну оцінку основних фармпрепаратів, що застосовуються в лікуванні спастичності при цьому захворюванні.

Даний розділ написано послідовно, грамотно, в аналітичному стилі, що свідчить про добре знання дисертантом літератури з цього питання, містить достатню кількість літературних джерел, яскраво підкреслює ерудицію автора.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» включає 5 підрозділів. В I-му наводиться клініко-демографічна характеристика обстежених хворих: вказані критерії діагностики достовірного РС у обстежених хворих, наводиться методика поділу хворих на групи: хворі з виявленими ознаками спастичності були включені у групу дослідження (83%), а хворі без ознак спастичності увійшли до групи порівняння (17%). Також аналізуються клініко-демографічні дані про пацієнтів групи дослідження та групи порівняння (вік, стать, тривалість захворювання, ступінь інвалідизації, тип перебігу РС). У II-му підрозділі цього розділу надається детальна характеристика методик, використаних при клініко-неврологічному та нейровізуалізаційному дослідження: зокрема, детально описана методика оцінкі неврологічного дефіциту, що проводилася за шкалою EDSS, і критерії включення хворих у дослідження згідно цієї оцінки, а також основні засади МРТ-дослідження хворих. III-й підрозділ цього розділу присвячується детальній характеристиці методів кількісного дослідження м'язового тонусу, нейрофункціональних тестів (25-футова хода із засіканням часу; тест з дев'ятьма отворами та стрижнями), оцінки болю та якості життя пацієнтів.

У IV-му підрозділі цього розділу висвітлені особливості методу ЕНМГ-обстеження, що були використані у роботі, а у V-му підрозділі - методи статистичної обробки результатів дисертації.

Слід відзначити, що методичний рівень дисертації високий, методи дослідження сучасні.

Розділ 3 «Рівень спастичності хворих з розсіяним склерозом залежно від клініко-демографічних характеристик» дисертант присвятила аналізу рівня спастичності в залежності від типу перебігу РС, його тривалості статі, вікових показників (Підрозділ 3.1.), та від ступеня інвалідизації за шкалою EDSS та змінами у функціональних системах (Підрозділ 3.2.). Цей розділ – самий потужний та інформативний розділ дисертації, він містить 13 таблиць та 22 рисунки, що виконують аналітичну функцію і покращують сприйняття матеріалу. Важливим здобутком цього розділу є дані кореляційного аналізу

щодо наростання рівня спастичності у хворих на РС, розраховані на підставі обрахування середньої спастичності та сумарної спастичності за модифікованою шкалою Ешвортса: найбільші значення середньої та сумарної спастичності спостерігаються у хворих з вторинно прогресуючим РС і у пацієнтів старшого віку. Тоді як найбільший вплив на рівень сумарного балу спастичності спричиняють рівень загального балу EDSS, а також рівень порушень у пірамідній і тазовій функціональних системах.

У 4 розділі «Кореляції між результатами нейрофункціонального і нейропсихологічного дослідження та рівнем спастичності» автор наводить аналіз показників нейрофункціональних проб (Підрозділ 4.1.) і даних нейропсихологічного дослідження (Підрозділ 4.2.) та рівня спастичності у хворих на РС. Зокрема показано, що швидкість виконання нейрофункціональних тестів верхніми і нижніми кінцівками достовірно знижується відповідно до підвищення рівня спастичності у хворих на РС. А нейропсихологічне дослідження, проведене у хворих РС з проявами спастичності, демонструє достовірні позитивні кореляції між рівнем сумарної спастичності та показниками втоми і болю, і негативні – з показниками якості життя.

Розділ 5 «Функціональний стан м'язових волокон у хворих зі спастичністю за результатами електронейроміографії» представляє результати ЕНМГ-дослідження в групах хворих на РС різного рівня спастичності (Підрозділ 5.1.) і наводить результати прогностичної оцінки розвитку спастичності м'язів у хворих на РС за даними ЕНМГ(Підрозділ 5.2.). Цей розділ доводить, що

найбільш чутливим ЕНМГ- індикатором ранніх ознак спастичності м'язів верхніх і нижніх кінцівок у пацієнтів з РС є зниження амплітуди М-відповіді. Ознакою наявності спастичності на верхніх кінцівках можна вважати зростання на них середньої F-латентності та збільшення показників М-латентності. Тоді як найбільш надійне прогностичне значення розвитку

високого рівня спастичності (>12 балів) має зменшення М-амплітуди F-хвилі на коліні та щиколотці.

Розділ 6 «Прогностична оцінка ризику розвитку спастичності за результатами МРТ» демонструє, що розвиток спастичності у хворих на РС достовірно залежить від наявності вогнищ демієнізації (ВД) у спинному мозку, тоді як наявність у головному мозку кількості Т2- ВД > 20 і кількості Т1- ВД > 5 є критерієм для швидкості розвитку спастичності. Також доведено, що найбільш цінним прогностичним значенням стосовно розвитку високого балу сумарної спастичності (> 12 балів) за методом відношення шансів може служити наявність >7 ВД в перивентрикулярній зоні мозку.

За результатами *Розділу 7 «Ефективність застосування антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз»* наводиться аналіз ефективності лікуваннями різними засобами антиспастичної терапії у хворих на РС на підставі комплексного клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного дослідження, шкал болю, втоми та якості життя. 68 пацієнтів з РС з були розподілені на 3 групи. В І (27 осіб) для корекції спастичності застосовували тіоколхікозид (мускомед), у ІІ (21 особа) - толперизон (мідокалм), у ІІІ(20 осіб) – баклофен в адекватних дозах. Було показано, що усі три препарати достовірно зменшують сумарний бал спастичності за шкалою Ешвортса – у Також під впливом лікування достовірно підвищувалися показники М-відповіді, переважно у ділянці зап'ястка, щиколотки і коліна. Сильний розмір ефекту (за даними обчислення показників Коена і Гласа $\delta > 0,8$) з покращенням якості життя спостерігається при застосуванні всіх препаратів, зменшення втоми - при застосуванні мідокалму, а зменшення - болю при застосуванні баклофену. Аналіз результатів цього розділу дозволив зробити важливий висновок, що метою лікування не є зниження спастичності до нульового рівня: нею має бути поліпшення стану хворого з покращенням функцій верхніх та нижніх кінцівок, ходи, підвищення якості життя, зниження рівнів болю, спазмів, втоми.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» зосереджений на узагальненні результатів дисертаційної роботи та їх аналізу у порівнянні із іншими подібними науковими дослідженнями.

Висновки у кількості 6 аргументовані, повністю спираються на фактичний матеріал, виходять зі змісту роботи, поставленої мети, завдань.

Практичні рекомендації щодо можливостей використання результатів дисертаційної роботи в клінічній практиці сформульовані грамотно, логічно завершуючи викладення дисертації. Таким чином, визначена у дисертаційній роботі мета досягнута, завдання виконані.

Автореферат відповідає змісту дисертації та повністю відображає суть роботи.

Принципових зауважень до роботи немає. Варто вказати на поодинокі технічні неточності, які не знижують загального позитивного враження від дисертації та її науково-практичного значення.

Разом з тим, у плані дискусії, хотілося б отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Відомо, що м'язовий тонус при РС може модифікуватися ЦНС за рахунок вісцеральних впливів. Чи були серед досліджених Вами хворих коморбідні пацієнтієнти з подібним вісцеральним впливом на м'язовий тонус? І якщо були, то в якій формі проявлялась модифікація м'язового тонусу – гіпер – гіпо – чи дистонії?
2. В клініці РС характерним є «феномен клінічної дисоціації». Наприклад – це симптом “колони”, коли в положенні лежачи тонус у м'язах ніг знижений, а у вертикальному положенні – підвищений і хода носить виражений спастичний характер. Чи зустрічались у групі спостереження пацієнти з подібною «дисоціацією»? Моживо, мала місце дисоціація «по вертикалі», при якій поряд з амплітудою сухожилкових рефлексів, гомолатерально на ногах прояви спастичності

були вище, ніж на руках? І в чому, на Вашу думку, полягає патофізіологія «феномену клінічної дисоціації» при РС?

3. В корекції спастичності при РС, поряд з медикаментозним лікуванням доцільно використовувати немедикаментозне. На Вашу думку – в плані рекомендації практичним лікарям – який немедикаментозний метод бажано включити до програми реабілітації хворих на РС з високим рівнем спастичності?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Домрес Наталії Вадимівни «Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз» є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології щодо удосконалення діагностичних підходів та оптимізації лікування проявів спастичності у хворих на розсіяний склероз. За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, науково обґрунтованими результатами робота повністю відповідає вимогам пп. 9, 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за згаданою спеціальністю.

В. о. завідувача кафедри неврології і рефлексотерапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика д. мед. н. доцент



Г. М. Чуприна

*Г. Чуприна
засвідчено
В. Гнатук
Укр. невролог*