

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, завідувача відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» Міщенко

Владислава Миколайовича

на дисертацію Скорик Катерини Сергіївни «Фактори ризику та особливості клінічного перебігу нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом», представленому на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації. Розсіяний склероз (РС) – це хронічне запальне демієлінізуюче захворювання інфекційно-алергійного походження, що починається здебільшого в молодому віці, проявляється ознаками багатогогнищевого ураження переважно центральної нервової системи (ЦНС), носить ремітуючий, рідше прогресивний характер перебігу, часто призводить до інвалідизації. РС є найбільш відомим і розповсюдженим по всій земній кулі демієлінізуючим захворюванням нервової системи.

Проблема перших симптомів та клінічного прояву розсіяного склерозу залишається актуальною в практичній діяльності сімейних лікарів, неврологів, про, що свідчить велика кількість публікацій за останні роки, присвячених різним аспектам патогенезу, клініки, діагностики і лікування.

У 20% пацієнтів дебют РС супроводжується больовим синдромом, на пізніх же етапах РС біль зустрічається майже в усіх випадках. У пацієнтів з РС найбільш часто зустрічається хронічний нейропатичний біль (НБ) в кінцівках, дещо рідше – пароксизмальний НБ (у вигляді феномену Лермітта (ФЛ) та тригемінальної невралгії (ТН)).

До цього часу залишаються остаточно не вивченими фактори ризику та особливості клінічного перебігу різних типів НБ у пацієнтів з РС, що підкреслює актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, номер державної реєстрації 0120U104165 «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи».

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації. Дисертаційна робота виконана особисто авторкою на базі кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету. Дисертантка самостійно проаналізувала наукову літературу з вивчення цієї проблеми, визначила актуальність теми, разом із науковим керівником сформулювала мету і завдання дослідження, спланувала методи дослідження. Дисертантка особисто здійснила набір пацієнтів за темою наукової роботи, проаналізувала дані неврологічних, психопатологічних, нейропсихологічних та інструментальних досліджень пацієнтів, здійснила статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, сформулювала висновки та впровадила практичні рекомендації.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. П'ять завдань дослідження повністю відповідають меті роботи. У дослідження був включений 321 пацієнт з РС та 83 практично здорові особи. Програма дослідження за дизайном складалася з 3-х етапів. Для виконання поставленої мети у роботі були застосовані сучасні та адекватні поставленим задачам методи дослідження.

На основі проведеного дослідження дисертантка зробила обґрунтовані висновки, що логічно впливають зі змісту роботи та відображають основні положення дисертації.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Авторкою дисертації було вперше вивчено частоту нейропатичного дизестезичного болю (НДБ), ФЛ та ТН у пацієнтів з РС серед української

популяції. Вперше досліджені клінічні характеристики НДБ та ФЛ у пацієнтів з РС. Вперше в крос-секційному дослідженні виявлені фактори, що асоціюються з НДБ у пацієнтів з РС.

Дисертанткою вперше в проспективному дослідженні виявлені особливості виникнення НДБ, ФЛ, ТН, а також особливості рецидиву та хронізації НДБ у пацієнтів з РС. Вперше в проспективному дослідженні виявлені предиктори виникнення НДБ та ФЛ, а також предиктори хронізації НДБ у пацієнтів з РС. У роботі вперше з'ясовані нейрофізіологічні особливості виникнення та хронізації НДБ у пацієнтів з РС.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Дисертанткою отримано нові наукові дані щодо особливостей виникнення НДБ та ФЛ у пацієнтів з РС, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі, визначені предиктори хронізації НДБ у пацієнтів з РС, виділені специфічні нейрофізіологічні зміни при виникненні та хронізації НДБ у пацієнтів з РС.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертації опубліковано в 13 друкованих працях, з них – 4 у фахових журналах, 1 в науковому періодичному виданні, включеному до науково-метричної бази Web of Science, 1 стаття у закордонних виданнях бази даних Scopus та висвітлені на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конгресах, симпозіумах та конференціях.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, в лікувально-діагностичний процес Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального некомерційного підприємства «Кобеляцька міська лікарня».

Структура та зміст дисертації. Дисертація є рукописом, представленим на 162 сторінках друкованого тексту та складається з анотації та вступу, огляду літератури, розділу про загальну характеристику пацієнтів, методи їх обстеження та лікування, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Роботу ілюстровано 62 таблицями, і 2 малюнками. Бібліографічний список викладений на 17 сторінках та включає 155 джерел, серед яких 2 – кирилицею та 153 – латиницею.

Анотація, подана українською та англійською мовами, коротко відображає основні положення дисертаційної роботи.

Вступ дисертації розкриває її актуальність, визначає мету та завдання. Автором аргументується наукова новизна й практичне значення роботи, надано дані щодо впроваджень, відомості про апробацію матеріалів дисертації та опублікування результатів у наукових працях.

Перший розділ дисертації – «Огляд літератури» логічно впорядковано та систематизовано, сприймається легко, матеріал базується на сучасних публікаціях. Деталізація інформації, що відноситься до сформульованої теми, доводить ґрунтовний характер роботи дисертантки з літературними першоджерелами. Авторка послідовно і аргументовано наводить сучасні відомості про проблематику болю, загальну характеристику НБ у пацієнтів з РС, фактори, які асоціюються з НБ у пацієнтів з РС, описує роль ноцицептивного флексорного рефлексу (НФР) в вивченні больових синдромів. Розділ викладено на 21 сторінках машинописного тексту, він складається із 5 підрозділів.

У другому розділі дисертації міститься інформація про матеріали та методи дослідження. Цей розділ викладено на 13 сторінках машинописного тексту. Він складається із 3 підрозділів. Цей розділ містить вичерпну інформацію про етапи виконання дослідження, його дизайн і розкриває методологію виконання.

На базі неврологічного відділення Полтавської обласної лікарні

відповідно до поставлених завдань в перший етап крос-секційного дослідження було включено 321 пацієнт з РС. У якості контролю залучено 83 практично здорові особи.

Другий етап – це проспективне дослідження протягом дворічного періоду спостереження, в якому група досліджуваних для вивчення НДБ (пацієнти, що не мали НДБ під час скринінгового огляду) становила 241 пацієнт. Когорта для проспективного вивчення ФЛ (пацієнти, що не мали ФЛ під час скринінгового огляду) становила 258 пацієнтів.

Третій етап дослідження включав проспективне вивчення протягом дворічного періоду спостереження характеристик НФР у пацієнтів з РС коли НДБ виник вперше та в процесі його перебігу.

Протягом дворічного періоду 32 пацієнти сповістили про появу НДБ і взяли участь у дослідженні НФР.

У якості контролю дослідження НФР було проведено 10 пацієнтам з РС, які не мали жодних больових відчуттів протягом останнього місяця.

Автором застосовано сучасні методи дослідження, серед яких: клініко-неврологічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічне дослідження НФР та статистичні.

Третій розділ рукопису дисертації висвітлює частоту та клінічні характеристики окремих типів нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом. Автор наголошує, що пацієнти з РС є групою підвищеного ризику виникнення НБ, саме за рахунок збільшеної частоти в них центрального НБ. У пацієнтів з РС центральний НБ представлений у вигляді центрального НДБ, ФЛ та ТН. Встановлено, що у пацієнтів з РС у двох третинах випадків центральний НДБ має нападopodobний перебіг (з повною відсутністю больових відчуттів або з незначним болем між нападами). Пацієнти з РС описують центральний НДБ з використанням декількох дескрипторів одночасно (найчастіше – «печіння», «морозіння», «поколювання»). НДБ у пацієнтів з РС в більшості випадків охоплює декілька ділянок тіла (в середньому 2,5 ділянки тіла) та найчастіше локалізується в нижніх кінцівках.

ФЛ пацієнтами з РС описується тільки одним дескриптором (в переважній більшості випадків як «простріл»), як правило охоплює 2 або 3 умовні ділянки тіла та найчастіше локалізується в ділянці спини та шиї. Отримані результати викладено на 12 сторінках машинописного тексту, який складається із 4 підрозділів. Його ілюстровано 13 таблицями. Розділ закінчується висновками.

У **четвертому розділі** авторка визначає фактори, що асоціюються з НБ у пацієнтів з розсіяним склерозом. При оцінці факторів, що асоціюються з певними типами НБ описані 4 групи пацієнтів з РС, які були сформовані під час дослідження: група пацієнтів з центральним НДБ (18 випадків), група пацієнтів з периферичним НДБ (18 випадків), група пацієнтів з ФЛ (13 випадків) та група пацієнтів з РС без будь-яких больових відчуттів протягом останнього місяця (78 випадків). Отримані результати демонструють, що серед пацієнтів з РС підвищений ризик центрального НДБ асоціюється з жіночою статтю, наявністю субклінічних депресивних та тривожних розладів за шкалою HADS, довшою тривалістю захворювання, з прогресуючим типом РС та зі ступенем інвалідизації за шкалою EDSS. Отримані результати викладено на 20 сторінках машинописного тексту, який складається із 4 підрозділів. Результати, отримані в цьому фрагменті дисертації, представлено в 24 таблицях. Розділ закінчується висновками, які узагальнюють результати проведених досліджень.

П'ятий розділ рукопису дисертації висвітлює особливості виникнення та клінічної еволюції нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом протягом дворічного періоду спостереження. Цей розділ роботи викладено на 12 сторінках машинописного тексту та складається із 4 підрозділів. Результати, отримані в цьому фрагменті дисертації, представлено в 11 таблицях.

Отримані результати демонструють, що протягом дворічного періоду спостереження у пацієнтів з РС частота виникнення НДБ становить 15,6%, ФЛ – 5,1%, ТН – 0,9% і вони є достовірно нижчими за показник частоти

виникнення не НБ – 33,9%. Протягом дворічного періоду спостереження, у пацієнтів з РС частота рецидиву НДБ становить 8,8% і є достовірно нижчою за показник рецидиву не НБ – 64,9%. НДБ, що виникає (рецидивує) у пацієнтів з РС, майже у двох третіх випадків хронізується (триває понад 3-х місяці). НДБ, на момент його виникнення (рецидиву), переважно локалізується в нижній частині спини і в нижніх кінцівках, займає, в середньому, 2 ділянки тіла, найчастіше характеризується як «періодичний біль з безбольовими періодами» та найчастіше описується пацієнтами в термінах: «печіння», «морозіння», «поколювання». Хронізація НДБ, порівняно з початковими показниками, супроводжується розширенням зони больових відчуттів, збільшенням частоти індивідуальних клінічних паттернів НДБ у вигляді постійного болю та достовірним зменшенням інтенсивності НДБ за ВАШ (4,0 (3,0-5,0) бали при початковому спостереженні та 3,0 (2,0-4,0) бали через 3 місяці). Больові відчуття при дебюті ФЛ в переважній більшості випадків локалізуються в спині та шиї з охопленням 2-х і більше ділянок тіла та найчастіше характеризуються пацієнтами як «простріл».

Розділ закінчується висновками, які узагальнюють результати проведених досліджень.

У шостому розділі дисертаційної роботи визначаються предиктори виникнення та предиктори хронізації нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом. Протягом дворічного періоду спостереження предикторами розвитку НДБ були прогресуючий тип РС та збільшення показників шкали EDSS на 0,5 бали. В мультифакторному аналізі, тільки прогресуючий тип РС виявився незалежним предиктором виникнення НДБ. Предикторами хронізації НДБ, що виник, були субклінічні тривожні розлади за шкалою HADS та субклінічні депресивні розлади за шкалою HADS. В мультифакторному аналізі тільки субклінічні депресивні розлади за шкалою HADS виступали в ролі незалежного предиктору хронізації НДБ. Протягом дворічного періоду спостереження предиктором виникнення ФЛ був невеликий стаж РС: збільшення у пацієнтів тривалості РС на кожен

наступний рік асоціювалося з достовірним зменшенням ВР виникнення ФЛ в 1,15 разів. Цей розділ роботи викладено на 14 сторінках машинописного тексту та складається із 4 підрозділів. Результати, отримані в цьому фрагменті дисертації, представлено в 9 таблицях. Розділ закінчується висновками, які узагальнюють результати проведених досліджень.

Сьомий розділ дисертаційної роботи присвячений визначенню особливостей НФР при НДБ у пацієнтів з РС. Цей розділ роботи викладено на 7 сторінках машинописного тексту. Результати, отримані в цьому фрагменті дисертації, представлено в 5 таблицях та ілюстровано у 2 малюнках.

У пацієнтів з РС виникнення НДБ асоціюється з достовірним зниженням порогу болі НФР та порогу НФР, порівняно з пацієнтами без болю. Перебіг щойно виниклого НДБ супроводжується подальшими зниженнями порогу болі НФР та порогу НФР, порівняно з початковими значеннями. Зниження порогу НФР на 20% та більше через 1 місяць після дебюту НДБ, порівняно з початковим значенням – надійний прогностичний маркер майбутньої хронізації НДБ. Розділ закінчується висновками, які узагальнюють результати проведених досліджень.

Розділ «Аналіз результатів дослідження та їх обговорення» побудовано за класичною схемою співставлення та порівняння власних результатів із даними сучасної наукової літератури. Його викладено на 19 сторінках машинописного тексту. Суттєва кількість першоджерел та вміла інтерпретація результатів відповідно до кожного розділу власних досліджень демонструє професійну ерудицію та глибокі теоретичні знання дисертанта.

«Висновки» та **«Практичні рекомендації»** зроблені на підставі отриманих у дослідженні результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал і відповідають завданням дослідження.

На підставі отриманих даних дисертантом **сформульовано 5 висновків**, що відповідають меті та завданням дослідження, чітко висвітлені

в наукових публікаціях та ґрунтуються на достатній кількості клінічного матеріалу.

Практичні рекомендації є науково-обґрунтованими, доступними для впровадження, відповідають завданням і меті роботи та розроблені у відповідності до отриманого фактичного матеріалу.

Список використаних джерел, представлений на 17 сторінках, включає 155 літературних джерел, з яких 2 кирилицею та 153 латиницею.

Завершують рукопис **Додатки** до рукопису дисертації.

Дотримання принципів академічної доброчесності. Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Публікації та дисертаційна робота Скорик Катерини Сергіївни за темою «Фактори ризику та особливості клінічного перебігу нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом» не містить виявлених текстових та інших запозичень.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Скорик Катерини Сергіївни є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає, проте прошу автора надати деякі роз'яснення:

1. Які немедикаментозні стратегії лікування нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом Ви могли б запропонувати?
2. Які, на Вашу думку, основні фактори ризику хронизації

нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом?

У роботі виявлені деякі орфографічні, стилістичні та пунктуаційні помилки. Однак, наведені вище запитання та зауваження не є принциповими та не зменшують науково-практичну значимість роботи.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Скорик Катерини Сергіївни «Фактори ризику та особливості клінічного перебігу нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом», представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею в якій отримані сучасні науково обґрунтовані результати спрямовані вирішувати важливі наукові задачі медицини в сучасній неврології. По сукупності нових отриманих результатів, актуальності, теоретичної і практичної значущості дисертаційна робота Скорик К.С. відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. з останньою редакцією від 12.07.2019р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» щодо дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Скорик Катерина Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник,
завідувач відділу судинної патології
головного мозку та реабілітації
ДУ «Інститут неврології, психіатрії
та наркології НАМН України»



Владислав МІЩЕНКО

