

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри неврології

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України

ШОРОБУРИ МАРІЇ СТЕФАНІВНИ

на дисертаційну роботу

БОЖЕНКО МИРОСЛАВА ІГОРОВИЧА

на тему: «Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз: клініко-неврологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні особливості»,

подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.046

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,

створену згідно до наказу ректора Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького № 4294-з від 29.12.2022 року на підставі

рішення Вченої ради ЛНМУ імені Данила Галицького № 5-ВР від 28.12.2022

року на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 222 – «Медицина».

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Боженка М.І. є самостійною авторською роботою, яка актуальна як для теоретичної, так і для практичної медицини. Розсіяний склероз (РС) – це важке, інвалідизуюче, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС). РС є найпоширенішим нетравматичним захворюванням серед людей молодого віку, що призводить до стійкої втрати працездатності та погіршення якості життя. Покращення діагностики та прогнозування перебігу РС є сучасним та перспективним напрямком медицини, допоможе попередити ранню втрату працездатності та зменшити соціальні витрати. Це зумовлює не лише медичну, а й соціально-економічну значущість проблеми РС. Багато хворих на РС вважають біль одним із найбільш неприємних симптомів свого захворювання. Больові синдроми суттєво впливають на працездатність хворих на РС. Лікарі часто недооцінюють больові синдроми, які є важливою складовою частиною симптоматики у структурі РС, а це призводить до низького рівня їх діагностики та лікування.

З урахуванням вищевказаного, особливої цінності набуває дисертаційна робота Боженка Мирослава Ігоровича на тему: «Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз: клініко-неврологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні особливості», що сприяє поглибленому розумінню процесів, які відбуваються при больових синдромах у хворих РС.

Автор здійснивши комплексний підхід вивчення клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних особливостей больових синдромів у хворих на розсіяний склероз, не тільки визначила новий підхід щодо покращення діагностики та прогнозування перебігу розсіяного склерозу шляхом оцінки персоніфікованих параметрів больових синдромів, психо-емоційних, соціальних характеристик пацієнтів але й імплементував в клінічну практику нові діагностичні та прогностичні нейровізуалізаційні маркери цього захворювання з метою оптимізації лікувального процесу . Тому можна стверджувати, що дисертація Боженка Мирослава Ігоровича є оригінальною авторською роботою, яка актуальна як для теоретичної, так і для практичної медицини та має вагомим медично-соціальним значенням, оскільки спрямована на покращення розуміння процесів ураження мозкової тканини при больових синдромах у хворих на розсіяний склероз, а відтак і на покращення результатів лікування.

З урахуванням цього, розробка і удосконалення сучасних методів діагностики больових синдромів при РС, з урахуванням клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних особливостей, є актуальним завданням сучасної неврології і має вагомим науковим і практичним значенням, що обумовлює актуальність представленого Боженком М.І. дисертаційного дослідження.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на кафедрі неврології в рамках науково-

дослідної роботи «Дослідження нових біомаркерів клінічного перебігу розсіяного склерозу» (Державний реєстраційний номер – ІН 26.00.0001.18). Експериментальні радіологічні дослідження нейровізуалізації головного мозку були проведені відповідно до договору про співпрацю з Товариством з обмеженою відповідальністю “Абсолют Мед”, розташованого в неврологічному корпусі комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради “Львівська обласна клінічна лікарня”.

Особистий внесок дисертанта

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею дисертанта. Автором одноосібно проведено пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження та розроблено його методологію. Одноосібно виконано дослідження та аналіз медичної документації, формування та обробку відповідних даних. Автор особисто провів аналіз літературних джерел за темою дисертації, виконав комплексне клініко-неврологічне обстеження з детальною оцінкою больових синдромів, тривоги, депресії та якості життя у хворих на РС. Самостійно розроблено оригінальні анкети, створив шкалу-запитальник “Карта обстеження хворого на розсіяний склероз з больовими синдромами”, провів відбір пацієнтів для обстеження, здійснив формування та обробку первинної документації, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів дослідження. Брав безпосередню участь у проведенні нейровізуалізаційних досліджень. Дисертант самостійно написав усі розділи дисертації, сформував загальні висновки та практичні рекомендації, забезпечив їх висвітлення у періодичних виданнях. Спільно з науковим керівником сформулював завдання та мету дисертаційної роботи, розробив дизайн, план дослідження, сприяв обговоренню одержаних результатів та здійсненню впровадження результатів дослідження в медичну практику та науково-педагогічний процес. Самостійно виконано статистико-математичну обробку, описання та наочне представлення отриманих результатів

дослідження, сформульовані усі положення та висновки дисертаційної роботи, оформлені відповідні публікації.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.

Основні положення та висновки, що викладені у дисертації, достатньо обґрунтовані і містять нові відомості про клініко-неврологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні особливості больових синдромів у хворих на розсіяний склероз.

При виконанні роботи дисертантом було проведено проспективне обстеження 120 хворих на РС, 104 з яких мали больові синдроми. Рандомізаційним методом сформована група хворих на РС у 17 осіб, та контрольна група з 20 практично здорових осіб відповідних до досліджуваної вибірки за віком і статтю, яким проведено МРТ сканування голови з подальшим аналізом об'ємів структур головного мозку з використанням алгоритму Vol2Brain.

Дисертаційна робота виконана у повному обсязі на значному науковому рівні. Автором використані сучасні й адекватні методи дослідження: анамнестичний, клініко-неврологічний, опитування (стандартизовані опитувальники для оцінки больових синдромів: візуальна аналогова шкала (ВАШ), PainDetect, коротка форма опитувальника болю МакГілла - 2 (SF-MPQ-2); опитувальник для оцінки тривоги та депресії: госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS); опитувальник для оцінки якості життя: SF-36), нейровізуалізаційний. Застосовані Боженко М.І. при оцінці результатів дослідження сучасні методи статистики: критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, Шапіро-Уїлка, Спірмена, Уїлкоксона, Вальда, Фішера, ксі-квадрат Пірсона, Краскела-Уолліса, логістичної регресії не дозволяють сумніватися у вірогідності отриманих результатів.

Автором розроблено прогностичну модель нейропатичного виду болю у хворих на РС з чутливістю 80,0%, специфічністю – 77,5%, яка допомагає оцінити

ризик виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС та демонструє фактори ризику, корекція яких може попередити виникнення нейропатичного виду болю. Розроблено опитувальник Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire (MSNP), який дозволяє виявити нейропатичний вид болю у хворих на РС без значних додаткових затрат часу. Чутливість опитувальника становить 94,1%, а специфічність 81,6%. Таким чином, загальна точність опитувальника складає 83,7%. Він є зручним та може бути рекомендованим для використання в клінічній практиці.

Для клініцистів також важливими є дані, отримані Боженком М.І. щодо зменшення об'єму підкіркової сірої речовини ГМ та збільшення об'єму зміненої білої речовини ГМ, які пов'язані зі зменшенням середньої інтенсивності болю. Також виявлено, що вищий рівень прояву нейропатичного компоненту болю пов'язаний з більшим об'ємом білої речовини ГМ. Інтенсивність найсильнішого болю за місяць пов'язана з більшими об'ємами таких структур, як базальна частина переднього мозку, прилегле ядро та мигдалина. Збільшення об'єму базальної частини переднього мозку також пов'язано з більш інтенсивним рівнем прояву характеристик болю за SF-MPQ-2. Серед хворих на РС, для яких біль є синдромом, що їх найбільше турбує, середній розмір мигдалини був достовірно більшим, ніж серед хворих, які вважають основною скаргою інші синдроми та порівняно з практично здоровими особами. Ці знахідки свідчать про те, що для формування сприйняття інтенсивності та видових характеристик болю потрібне активне функціонування структур підкіркової сірої речовини та взаємодія між ними через білу речовину головного мозку, а з наростанням у них дегенеративно-атрофічних змін рівень прояву характеристик болю зменшується.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані Боженком М.І. результати дослідження, суттєво доповнюють наявні на сьогодні наукові дані про особливості больових синдромів у хворих на розсіяний склероз. Проведено глибокий видовий і типовий аналіз структури

больових синдромів у хворих на розсіяний склероз з врахуванням психо-емоційного статусу пацієнта.

Отримані результати дослідження є фундаментальними даними, що можуть бути використані при розробленні клінічних протоколів діагностики та надання допомоги хворим на розсіяний склероз із больовими синдромами.

Важливими для діагностики, оцінки перебігу розсіяного склерозу та розробки нових підходів до терапії є виявлені Боженком М.І. зміни об'ємів структур головного мозку. Боженком М.І. продемонстровано, що у хворих на РС об'єми головного мозку (тобто білої та сірої речовини) менші, ніж у практично здорових людей, а об'єм таламуса у хворих на РС був значно меншим, ніж у практично здорових людей, і його зменшення було пов'язане зі збільшенням кількості загострень РС. Це в подальшому сприятиме розробці нових методів лікування із урахуванням чинників даного механізму. Об'єм таламуса мав тісний кореляційний взаємозв'язок з об'ємом білої речовини ГМ у хворих на РС ($r=0,752$, $p<0,001$), що робить його хорошим індикатором для відображення загально мозкових дегенеративно-атрофічних змін у головному мозку при РС.

Збільшення об'єму мигдалини та гіпокампа у хворих на РС можуть бути виявом їх підвищеної функціональної активності, пояснювати механізм описаного вище тісного взаємозв'язку клінічних характеристик болю, тривоги і депресії. Це підтверджується встановленою відмінністю в об'ємах гіпокампів між групами хворих на РС з різними рівнями тривоги і депресії, та порівняння їх з практично здоровими людьми.

18 актів впровадження як в навчальний процес так і в науково-дослідну та клінічну роботу ряду кафедр вищих медичних навчальних закладів України та неврологічних відділень підтверджують практичну цінність роботи дисертанта.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Представлені до рецензування дисертація й анотація відповідають вимогам ДАК МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» затвердженого Постановою Кабінету міністрів України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертація викладена на 272 сторінках машинописного тексту (її основний текст 215 сторінок) та містить анотацію, перелік умовних позначень і термінів, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел та додатки.

Список літератури містить 202 джерела. Дисертація ілюстрована 48 рисунками та доповнена 49 таблицями.

Анотація дисертаційної роботи, що викладена українською та англійською мовами, у відповідності до вимог ДАК України, представляє найвагоміші результати дослідження з означенням їх новизни та практичної цінності.

У вступі на 9 сторінках Боженком М.І. роз'яснено та обґрунтовано актуальність дослідження, визначені його мета, предмет, об'єкт, завдання, а також окреслені нові положення, теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Автор ретельно описує методи дослідження, як наукові так і статистичні, що були використані ним під час його проведення.

Огляд літератури, містить широкий аналіз сучасних літературних джерел, які присвячені проблемі больових синдромів у хворих на розсіяний склероз у світі та в Україні. Дисертант розглядає наявні дані літератури про патогенетичні механізми виникнення, клінічні та радіологічні особливості, сучасні можливості оцінки, діагностики та лікування больових синдромів у хворих на розсіяний склероз, окреслюючи та аргументуючи доцільність проведення запланованих ним досліджень. Стиль написання даного розділу демонструє широку обізнаність автора по даній проблематиці.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» описує характеристики об'єктів, які вивчались, а також застосованих методів дослідження: комплексне клініко-неврологічне дослідження, опитування з використанням стандартизованих опитувальників та МРТ обстеження головного мозку з аналізом об'єму структур головного мозку. Ретельний опис методів

статистичного аналізу й обґрунтування доцільності їх застосування покращує розуміння матеріалу, що викладається в подальшому.

Третій, четвертий, п'ятий, шостий та сьомий розділи становлять основну частину дисертації, де відображаються результати власних досліджень.

Розділ 3 «Аналіз структури і характеристик больових синдромів у хворих на розсіяний склероз» висвітлює результати проспективного дослідження структури і характеристик больових синдромів у хворих на розсіяний склероз. Боженком М.І. проведений аналіз великої когорти результатів комплексного клініко-неврологічного дослідження, опитування з використанням стандартизованих опитувальників, що дозволили йому ретельно проаналізувати структуру і характеристики больових синдромів у хворих на розсіяний склероз з аналізом причин та кореляції між показниками. Всебічний аналіз результатів дозволив автору стверджувати, що серед хворих на РС зустрічалися всі типи больових синдромів виділені в класифікації запропонованій Truini et al., окрім болю, викликаного надмірним споживанням ліків. Проте, типи болю не мали чіткої видової приналежності за своїми характеристиками, як розділено в класифікації. Найчастішими типами болю визначено постійний біль у кінцівці/кінцівках та головний біль напруги. У хворих на РС з найкоротшою тривалістю захворювання типовими больовими симптомами визначено біль, пов'язаний з невритом зорового нерва, мігрень та феномен Лермітта. На противагу цьому скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями зустрічався серед пацієнтів з великою кількістю загострень і довгою тривалістю захворювання.

Четвертий розділ «Вплив больових синдромів на формування структури якості життя у хворих на розсіяний склероз» є результатом власних досліджень та оцінює роль больових синдромів та їх характеристик у формуванні структури якості життя хворих на РС, а також відображає оцінку структури якості життя при різних типах болю. Автор визначив, що інтенсивність болю впливала на формування структури якості життя. Збільшення інтенсивності болю було пов'язане зі зниженням характеристик фізичного і психологічного компонентів якості життя, при чому найвиразніший вплив спостерігався в характеристиці

біль, яка є індикаторною щодо обмеження життєвої активності, саме через відчуття болю, а також в характеристиці життєздатність, яка відображає знесилення хворих на РС при збільшенні інтенсивності болю.

П'ятий розділ «Особливості психо-емоційних та соціальних характеристик у хворих на розсіяний склероз з больовими синдромами» описує репрезентативні зміни у хворих на РС з больовими синдромами – у них спостерігалися високі рівні тривоги і депресії. При цьому, серед хворих на РС з больовими синдромами 19,2% мали клінічно виражену депресію 26,0% хворих мали субклінічно виражену депресію. Привертає увагу те, що найвищі рівні депресії були при постійному нападаподібному болю і серед хворих на РС з цим патерном перебігу болю, значна частина мала депресію. Також визначили, що рівень тривоги був достовірно вищим у хворих на РС із 2-3 типами болю, ніж у хворих на РС з 1 типом болю. Виявили що нейропатичний вид болю був пов'язаний з вищими рівнями тривоги та депресії.

В шостому розділі «Зміни об'єму структур головного мозку як маркер клініко-нейровізуалізаційних особливостей перебігу розсіяного склерозу» дисертант дослідив клініко-радіологічні характеристики перебігу розсіяного склерозу у хворих на РС. Автор встановив, що у хворих на РС порівняно з практично здоровими людьми значно більші об'єми зміненої білої речовини та менші об'єми головного мозку, при чому як білої так і сірої речовини. Дослідник визначив, що зі збільшенням кількості загострень РС, збільшувався об'єм зміненої білої речовини та зменшується загальний об'єм білої речовини в ГМ хворих на РС. В розділі також продемонстровані взаємозв'язки між характеристиками об'ємів структур головного мозку та характеристиками больових синдромів, якості життя, рівнями тривоги та депресії. Розділ чудово ілюстрований зробленими автором рисунками та таблицями, що полегшує сприйняття викладеного у розділі матеріалу.

Сьомий розділ «Імплементация в клінічну практику прогностичних та діагностичних моделей виявлення нейропатичного болю у хворих на РС з больовими синдромами». Автором зазначено, що у хворих на РС зустрічаються різні види і типи больових синдромів. Важливим етапом в діагностиці і виборі

терапевтичних методик є прогнозування та визначення наявності нейропатичного виду болю. Автором розроблено прогностичну модель, яка може бути перенесена на генеральну сукупність хворих на РС з больовими синдромами та опитувальник для виявлення нейропатичного болю в хворих на РС - MSNP (Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire), який може бути перенесений на генеральну сукупність хворих на РС з больовими синдромами. Перевагою опитувальника є формування на основі даних, які можна отримати під час рутинного збору скарг і анамнезу у хворих на РС з больовими синдромами, а також з даних опитувальників, які рутинно застосовуються у хворих на РС.

У Розділі 8 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант узагальнює та підсумовує одержані дані, проводить паралелі з даними інших авторів, компетентно й аргументовано дискутує з ними. Написання розділу характеризує дисертанта, як сформованого грамотного науковця.

Висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За результатами дисертації здобувачем опубліковано 22 наукові праці. Серед них: 8 статей (із них 7 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, серед яких 3 одноосібні, 3 – у провідних виданнях, що індексуються базами даних Scopus/Web of Science), 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій (із них 6 у міжнародних, з яких 3 – у провідних виданнях, що індексуються базами даних Scopus/Web of Science), 3 навчальних посібники, 2 авторські свідоцтва на твір, 2 інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я. Після ознайомлення з опублікованими працями, можна стверджувати, що матеріали дисертаційної роботи висвітлені в них повноцінно і не повторюються, а основні положення дисертації апробовані на значній кількості міжнародних і Українських наукових форумів.

Таким чином, дисертація добре представлена у наукових публікаціях, в яких повно відображені усі положення дисертації.

Узагальнюючи вищевикладене можна стверджувати, що дисертація Боженка М.І. є завершеним дослідженням, в якому вирішені важливі проблеми сучасної діагностики больових синдромів у хворих на розсіяний склероз.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Загальний висновок щодо структури і змісту дисертації позитивний. Значних і принципових недоліків у кандидатській дисертації М.І. Боженка при її рецензуванні не виявлено, але є деякі зауваження:

1. Трапляються поодинокі друкарські помилки та невдалі вислови, як наприклад, «практично всі типи болю» – правильно «майже всі типи болю», «вважають біль найбільш турбуючим їх синдромом» – краще «вважають біль синдромом, що найбільше їх турбує».

2. В деяких таблицях представлено велику кількість даних, що робить їх важкими для сприйняття.

Проте, ці зауваження не носять принципового характеру, не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні питання:

1. Чи є перспективи об'єктивізації характеристик болю за допомогою МРТ діагностики?

2. Наскільки виправданою може бути постановка діагнозу клінічно ізольованого синдрому при єдиному прояві в формі больового синдрому?

3. Яким чином і які саме соціальні фактори можуть впливати на формування характеристик болю?

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Таким чином, можна стверджувати, що дисертація Боженка Мирослава Ігоровича на тему: «Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз: клініко-неврологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні особливості», виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України є завершеним науковим дослідженням, яке вирішує важливе завдання сучасної неврології - встановлення клініко - неврологічних,

нейропсихологічних та нейровізуалізаційних особливостей у хворих на розсіяний склероз з больовими синдромами», та за науковою новизною, актуальністю, теоретичною і практичною цінністю дисертація відповідає вимогам Положення ДАК МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» затвердженого Постановою Кабінету міністрів України № 40 від 12.01.2017 р., Порядку присудження ступеня доктора філософії (Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44«Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти ,наукової установи про присудження ступеня доктора філософії») щодо кандидатських дисертацій і може бути рекомендована до офіційного захисту за спеціальністю 222 – Медицина. Дана дисертаційна робота має вагомим наукове і практичне значення, і може бути представлена до офіційного захисту у спеціалізованій Вченій раді за спеціальністю 14.01.15 – Нервові хвороби.

Рецензент:

Кандидат медичних наук, доцент
кафедри неврології
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

Шоробура М.С.

Підпис доцента Шоробури М.С. засвідчую:

Вчений секретар
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
к. філол. н., доцент



Ягело С. П.