



ВІДГУК

**офіційного опонента завідувача кафедри неврології
Дніпровського державного медичного університету**

доктора медичних наук, професора Кальбуса Олександра Івановича

на дисертацію Кулика Андрія Руслановича

**на тему: «КЛІНІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ВЕРТЕБРОГЕННИХ
ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ»,**

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.082

Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького, створену відповідно до наказу ректора ЛНМУ № 3271-з від 25

жовтня 2023 р. на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22

«Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації

Попереково-крижовий біль, спричинений дегенеративно-дистрофічно-деструктивними змінами (ДДДЗ) хребта, є однією з найпоширеніших неврологічних проблем. Дослідження в різних країнах показують, що від 40% до 100% дорослого населення в різних групах можуть відчути біль у нижній частині спини протягом життя, і це робить його другою найпоширенішою причиною звернення за медичною допомогою після гострих респіраторних захворювань. У структурі захворюваності в Україні вертеброгенна патологія, що супроводжується тимчасовою втратою працездатності, займає друге місце та становить до 30% від загальної кількості хворих.

Дегенеративні зміни хребта можуть мати поліморфні прояви, а інтенсивність больового синдрому може не відповідати характеристикам ДДДЗ хребта, що може викликати труднощі у діагностиці, лікуванні та експертизі працездатності даної когорти хворих.

Дослідження свідчать, що ноцицептивні та невропатичні механізми відіграють важливу роль у розвитку вертеброгенних больових синдромів.

Потребують подальшого вивчення дані про роль субстанції Р у патогенезі больового синдрому.

Слід наголосити, що формування больового синдрому залежить не тільки від інтенсивності ноцицептивного стимулу, але також від психологічних факторів, таких як тривога, страх, стрес та зниження адаптації. Вивчення цих чинників та їх порівняння у пацієнтів із гострим і хронічним болем є актуальним, оскільки це може поліпшити лікування та прогноз вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів (ВПКБС).

Залишається відкритим питання про роль кортизолу в патогенезі хронічного болю, тому дослідження відмінностей у секреції кортизолу між пацієнтами з гострим і хронічним болем є актуальним.

З урахуванням вищезазначеного приходжу до висновку, що вивчення клінічно-параклінічних показників та маркерів ефективності діагностики та лікування больового синдрому у пацієнтів з гострими і хронічними вертеброгенними захворюваннями попереково-крижового відділу хребта є актуальним та перспективним.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Аналізуючи дисертацію доходжу висновку, що дана робота є завершеною самостійною науковою працею, що присвячена пошуку діагностичних, клінічних та параклінічних маркерів больового синдрому при гострих і хронічних попереково-крижових вертеброгенних захворюваннях, а також визначенню їх інформативності в оцінці ефективності лікування.

Зміст дисертаційного дослідження викладено чітко, зрозуміло, послідовно. Наукова робота добре ілюстрована: вона містить 31 таблицю, 21 рисунок. Всі наведені в роботі результати підкріпленні обґрунтованими статистичними даними. Під час роботи автор опрацював 222 літературних

джерел, більшість з яких - за останні 5-7 років, що є достатнім з огляду на поставлені в роботі завдання.

За темою дисертації опубліковані 6 праць, з них: 1 стаття у журналі, включеному до наукометричної бази даних Scopus, 4 статті у наукових фахових виданнях затверджених МОН України, 1 тези доповідей у матеріалах вітчизняної наукової конференції.

Отже, дисертантом виконані всі чинні вимоги щодо оприлюднення основних наукових результатів дисертаційної роботи.

3. Новизна представлених теоретичних або/та експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Робота містить достатній рівень наукової новизни. Дисертантом вперше проведено пряме порівняння клінічного перебігу та результатів лікування пацієнтів із гострими і хронічними ВПКБС. Автором доведено, що для пацієнтів з гострим больовим синдромом характерна вища оцінка болю, поширеність деяких клінічних симптомів і більш значне обмеження рухомості хребта перед початком лікування, а також вірогідне їх зниження після лікування. Грунтуючись на аналізі даних рентгенологічних висновків вперше доведено, що аксіальний розмір грижі МХД має помірний кореляційний зв'язок з інтенсивністю болю у пацієнтів з гострими та помірний серед пацієнтів з хронічними ВПКБС. Здобувачем визначено, що для пацієнтів із хронічним болем характерні вищі рівні тривожності та депресивні симптоми, гірші показники якості життя. Автором вперше оцінено та проведено порівняльну характеристику якісних і кількісних характеристик болю, а також рівня сироваткового маркера болю – SP серед пацієнтів з гострим та хронічним перебігом ВПКБС. Дисертантом вперше за допомогою визначених в роботі маркерів болю проведено порівняльну характеристику результатів лікування

між групами пацієнтів із гострим і хронічним ВПКБС, та обґрунтована доцільність застосування дулоксетину у пацієнтів із хронічними ВПКБС.

Всі положення, що виносяться на захист, в повному обсязі відображені в матеріалах опублікованих робіт здобувача.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Для обґрунтування результатів в дисертаційній роботі були використані сучасні методи та підходи, а саме: клінічні та неврологічні з використанням уніфікованих шкал (ВАШ, опитувальника Мак Гіла, опитувальника Douleur Neuropathique en 4 Questions), ортопедичні (тест Шобера, пальце-підлогова проба), нейровізуалізаційні (МРТ поперекового відділу хребта), психодіагностичні (опитувальника депресії Бека, шкала тривожності Спілбергера, опитувальник якості життя Освестрі, опитувальник Роланда Морріса), біохімічні (визначення рівня субстанції Р, кортизолу в сироватці крові), математично-статистичні (обробка отриманих результатів методиками параметричної та непараметричної статистики).

Для обґрунтування отриманих результатів дослідження було обстежено достатню кількість пацієнтів, зокрема, для участі в дослідженні було залучено 125 пацієнтів у віці від 20 до 68 років (середній вік $42,8 \pm 11,1$ роки) з вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами. Серед обстежених було 69 чоловіків (55,2 %) та 56 жінок (44,8 %). Для порівняння результатів досліджень обстежено 30 практично здорових добровольців у віці від 19 до 48 років (середній вік $37,1 \pm 10,6$ років), які склали контрольну групу. Перед залученням до дослідження для кожного пацієнта проводився аналіз критеріїв включення та виключення, які були розроблені заздалегідь на етапі планування дизайну дослідження.

Усі обстежені хворі були розподілені на дві групи залежно від тривалості больового синдрому: до 3-х місяців (група гострого болю) і більше 3-х місяців

(група хронічного болю). У групу гострого болю увійшло 65 пацієнтів (29 жінок – 44,6 % і 36 чоловіків – 55,4 %, середній вік яких склав $39,4 \pm 10,8$ років), а групу хронічного болю склали 60 пацієнтів (27 жінок – 45,0 % і 33 чоловіків – 55,0 %, середнього віку $46,5 \pm 10,4$ років).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) поперекового відділу хребта була виконана всім пацієнтам, а також були проаналізовані їх рентгенологічні дані. Для включення в основну групу дослідження вимога полягала в наявності грижі міжхребцевого диска (МХД) на рівні L_v–S_I. У рамках дослідження учасникам проведено збір анамнезу, клінічне інтерв'ю з використанням опитувальників, клінічні, неврологічні та ортопедичні тести, також проведено аналіз крові з метою визначення рівня кортизолу та субстанції Р.

Пацієнти основної групи отримували комплексне стаціонарне лікування, яке включало нестероїдний протизапальний препарат (декскетопрофен), міорелаксант (тіоколізид) та комплекс вітамінів В₁, В₆, В₁₂. Обстеження пацієнтів та визначення біохімічних показників проводилося перед початком та після 7-денного стаціонарного лікування. У завершенні дослідження, пацієнтам з хронічною ВПКБС (n=45) після стаціонарного лікування було призначено дулоксетин, який є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, та через 8 тижнів проведено повторну оцінку їх клінічного стану та лабораторних показників.

Висновки роботи відповідають і повністю розкривають поставлені завдання. Вони чіткі й лаконічні. Надані практичні рекомендації щодо використання отриманих у дослідженні даних.

Таким чином, основні положення дисертації, висновки, практичні рекомендації є обґрунтованими і достовірними, базуються на достатньому за обсягом клінічному матеріалі та даних адекватної статистичної обробки первинних даних.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертантом у розділах дисертації послідовно та чітко виконано поставлені завдання, що загалом дозволило досягти мету дослідження. Дисертант особисто проаналізував наукову літературу, провів науковий інформаційний і патентний пошук, що дало змогу визначити напрям дослідження, сформулювати його мету, завдання та методологічні підходи до їх реалізації. Разом із науковим керівником складено план проведення роботи, визначені мета та завдання дослідження. Дисертант самостійно здійснив набір пацієнтів, реалізував клінічне та неврологічне обстеження, ортопедичне тестування, анкетування пацієнтів і осіб групи контролю. Самостійно був проведений забір крові у досліджуваних пацієнтів і у групі контролю для біохімічного аналізу. Автором написані всі розділи дисертації, проведена статистична обробка клінічного матеріалу, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Дисертаційне дослідження виконано на кафедрі невропатології і нейрохірургії та кафедрі клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету у рамках НДР «Клінічно-лабораторні характеристики уражень нервової системи», № держреєстрації: 012U002136 (2019-2022 рр.) на базі неврологічного відділення лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дисертаційне дослідження безсумнівно має значне практичне і теоретичне значення. За результатами дослідження були виявлені відмінності у клінічному перебігу, психоемоційному стані та рентгенологічних проявах між гострими та хронічними вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами. Проведений аналіз інформативності больових маркерів з

використанням клініко-неврологічних та параклінічних методів дозволив удосконалити об'єктивізацію болю при ВПКБС та їх нейропатичного компонента. Було встановлено, що стандартне протокольне лікування є недостатнім для пацієнтів з хронічним больовим синдромом, на основі порівняльного аналізу результатів комплексного стаціонарного лікування за допомогою діагностичних маркерів болю. Також була продемонстрована ефективність застосування дулоксетину у пацієнтів із хронічним ВПКБС після завершення стаціонарного лікування, що робить його рекомендованим для включення у терапевтичну схему.

Результати роботи впроваджено в практичну роботу КНП «Лікарня Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова» КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Рукопис дисертаційної роботи має традиційну структуру, викладений на 188 сторінках друкованого тексту. Дисертація представлена наступними розділами: анотація, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, розділ загальної характеристики обстежених та методів досліджень, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичних рекомендації, перелік літературних джерел та додатки.

Анотація традиційно представлена двома мовами: українська та англійська, описує основні пункти дисертаційного дослідження та відповідає за обсягом та змістом встановленим вимогам. Наприкінці анотації наведені ключові слова, також представлений перелік праць дисертанта в рамках даного наукового дослідження.

Вступ представлений на 7 сторінках, де автор визначає обґрунтування вибору напрямку дослідження, мету і завдання роботи. Для досягнення поставленої мети автором сформовано 7 завдань. Об'єкт, предмет та методи дослідження повністю характеризують суть даного наукового дослідження.

Розділ 1. «Сучасний стан проблеми гострого та хронічного перебігу вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів і відмінності в їх патогенезі, діагностиці та лікуванні (огляд літератури)» викладений на 23 сторінках та складається з 5 підрозділів, є повним щодо теми дослідження.

В огляді літератури наведено дані про епідеміологію болю в нижній частині спини, сучасні погляди на формування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів, аспекти класифікації й патогенезу гострого та хронічного болю, описано погляди про роль кортизолу і стрес-реалізувальну систему в патогенезі вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому, наведено дані про клінічні особливості та підходи до лікування гострого і хронічного вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому в сучасних умовах.

Розділ написано ґрунтовно, його цікаво читати.

У розділі 2 «Матеріал та методи дослідження», що викладено на 12 сторінках, наведено загальну характеристику обстежених. Автором докладно представлено дизайн дослідження, чітко описано критерії включення та виключення пацієнтів, методи контролю отриманих результатів дослідження. Описано методи дослідження та статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3. «Клінічні та параклінічні особливості гострих і хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів». За даними аналізу МРТ поперекового відділу хребта автор встановив, що розмір грижі не відрізняється між групами гострого (ГБ) та хронічного болю (ХБ), але має кореляцію з інтенсивністю болю: помірну у групі ХБ ($r=0,48$) та значну у групі ГБ ($r=0,65$). Автор вказує, що у групі ГБ частіше реєструвалася ізольована грижа МХД LV – SI і секвестрація грижі, водночас серед пацієнтів з ХБ частіше

спостерігались спондилолітез, протрузії МХД, стеноз хребтового каналу та вузли Шморля. Контрольна група мала менші протрузії МХД і симптоми спондилоартрозу. Доведено, що розрив МХД може бути ізольованим і без супутньої дегенерації. У групі ГБ біль частіше іррадіював в ногу, з позитивним симптомом Ласега та анталгічним сколіозом, вказуючи на компресію нерва грижею. У групі ХБ такі симптоми виявлялися рідше. Нейропатичний компонент болю присутній у обох групах, частіше у ХБ. Емоційне сприйняття болю було вищим серед хворих групи ХБ, з більшою кількістю дескрипторів болю. У групі ХБ також були вищі рівні депресії за шкалою Бека і гірша якість життя за опитувальником Освестрі.

У кінці розділу автором наведено коротке резюме з основними висновками до розділу, а також наведено публікації, в яких представлено основні наукові положення, отримані у цьому розділі.

Розділ цікавий, добре ілюстрований.

Розділ 4. «Маркери ноцицептивної та стрес-реалізувальної системи у пацієнтів з вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами». Отримані автором дані підтверджують, що біль впливає на стрес-реалізувальну та ноцицептивну системи, при цьому вплив відрізняється у групах ГБ та ХБ. Концентрація кортизолу не різнилася між ГБ, ХБ та контрольною групою. Однак у ХБ з високою інтенсивністю болю спостерігалось підвищення рівня кортизолу, що вказує на зростання рівня кортизолу із збільшенням болю. Концентрація кортизолу корелювала з рівнем тривожності, особливо в групі ХБ.

Автор встановив, що рівень субстанції Р у крові був значно вищий у пацієнтів з ГБ та ХБ порівняно з контрольною групою, із сильним кореляційним зв'язком з інтенсивністю болю в групі ГБ та помірним - у групі ХБ. Дисертантом виявлено, що пацієнти з ХБ та нейропатичним компонентом мали вищий рівень субстанції Р порівняно з тими, хто не мав нейропатичного компонента. Помірна кореляція між рівнями кортизолу та субстанції Р у ГБ, на

думку автора, вказує на залежність виділення стрес-гормону від інтенсивності болю.

У кінці розділу автор наводить резюме з висновками до розділу, а також приводить публікації, в яких оприлюднено основні наукові положення даного розділу.

Розділ написано цікаво, а автор демонструє аналітичні здібності.

Розділ 5. «Маркери ефективності лікування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів». З урахуванням даних МРТ та клінічних симптомів була розроблена схема лікування ДДЗ хребта, що включала декскетопрофен, тіоколікозид та комплекс ін'єкційних вітамінів. Оцінка ефективності лікування, за даними автора, показала зменшення болю та клінічних показників в обох групах пацієнтів (гострий та хронічний біль), але більш значні результати були у групі гострого болю.

Рівень кортизолу вірогідно знижувався у групі ГБ, але залишався вищим у групі ХБ, що може свідчити про дисфункцію стрес-реалізувальної системи у хворих з хронічним болем. Субстанція Р також знижувалася після лікування у групі ГБ, але не значно у групі ХБ.

Автор доходить висновку, що отримані результати вказують на ефективність запропонованої схеми лікування для зменшення болю та покращення клінічних показників, зокрема у групі ГБ. Водночас, у групі ХБ було зафіксовано гіршу динаміку ефективності лікування. Дисертант доходить висновку, що рівні кортизолу та субстанції Р в крові можуть використовуватися для оцінки ефективності лікування пацієнтів з гострими та хронічними ВПКБС.

У кінці розділу автором наводяться висновки до розділу, а також публікації, в яких оприлюднено основні наукові положення даного розділу.

Розділ 6. «Узагальнення та обговорення результатів дослідження». Автором проведено узагальнення отриманих результатів, проведено порівняння отриманих результатів з достатньою кількістю сучасних досліджень.

Розділ написано цікаво, автор демонструє критичне мислення та здатність аналізувати велику кількість наукових досліджень.

Висновки. Дисертація має 7 висновків, які розкривають поставлені завдання та мету. Висновки є прийнятними для розуміння, окреслюють всі розділи дисертаційного дослідження в цілому та надають вичерпну картину щодо проведеного дослідження, узагальнюючи основні наукові результати.

Практичні рекомендації. Містять деталізовану інформацію щодо практичного застосування даних проведеного дослідження.

Отже, дисертація є самостійною завершеною науковою працею, яка містить всі розділи відповідно до існуючих вимог, де автором послідовно та логічно вирішується поставлене наукове завдання та досягається кінцева мета.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Дисертаційна робота Кулика А.Р. не тільки доповнила та розширила теоретичні уявлення про механізми розвитку, клінічні прояви розвитку больового синдрому при вертеброгенній патології, але й запропонувала науково-практичне вирішення проблеми діагностики, прогнозування й лікування ДДЗ хребта.

Отже, наукові положення, висновки, практичні рекомендації можуть використовуватися у практичній роботі лікарів-неврологів.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Загальне враження від дисертації – позитивне. Проте під час рецензування виникли деякі зауваження:

➤ В переліку наукових робіт автора за темою дисертації є неточність у дотриманні єдиного стилю бібліографічного опису власних публікацій (стор.15-16);

- Пропущено номери окремих сторінок дисертації (хоча загальна нумерація сторінок дисертації збережена);
- В тексті рукопису дисертації зустрічаються поодинокі граматичні, стилістичні та технічні помилки та неточності.
- На титульному аркуші вказано заклад, де проводилася підготовка здобувача, проте не вказано заклад, де проводиться захист дисертації (наказ МОН №40 від 12.01.2017, додаток 1, п.1 розділу III Вимог). Дане зауваження носить технічний характер.

Зазначені зауваження не є принциповими та не впливають на загальний зміст роботи, її сприйняття та жодним чином не стосуються основних наукових положень та тверджень.

У рамках наукової дискусії хотілось би почути думку Кулика Андрія Руслановича з таких питань:

- 1) Чому для лікування пацієнтів з хронічним болем було використано препарат дулоксетин і чи всім пацієнтам призначалася доза саме 60 мг? Які інші препарати для лікування хронічного болю можуть використовуватися?
- 2) В ході досліджень субстанції Р було розроблено антагоніст рецепторів нейрокініну-1, який мав стати перспективним у лікуванні хронічного болю. Чи використовується він зараз та яка його роль в клінічній медицині?
- 3) На Вашу думку, які причинно-наслідкові зв'язки виникають у тріаді «рівень кортизолу-тривога-біль»?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Відповідно до наданої довідки (№455/2023 від 13/10/2023 року) про перевірку рукопису дисертації на тему: «Клінічні та біохімічні маркери вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів» автора Кулика А.Р. містить 96,75% авторського викладання (рівень оригінальності).

11. Інформація про конфлікт інтересів

Як опонент, конфлікту інтересів не маю.

ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Отже, дисертаційна робота Кулика Андрія Романовича на тему: «Клінічні та біохімічні маркери вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів» за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень та висновків, повнотою викладення в опублікованих працях відповідає всім чинним вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенням Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Кулик Андрій Русланович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» та за спеціальністю 222 «Медицина»

**Офіційний опонент
спеціалізованої вченої
ради ДФ. 35.600.082**

Завідувач кафедри неврології
Дніпровського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Олександр КАЛЬБУС



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Кальбус Олександр Іванович 3095618456;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3095618456;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000000AEF1100C2339801;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 13:51 01.02.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:51 01.02.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)