

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора
керівника відділу

аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи
ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії
медичних наук України"

ВОЛОШИНОЇ НАТАЛІЇ ПЕТРІВНИ

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, створена 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 дисертації

Розсіяний склероз (РС) – аутоімунне демієлінізуюче дегенеративне захворювання ЦНС, яке уражає молодих працездатних людей та призводить до інвалідизації. Більшість наукових досліджень щодо РС присвячено проблемам ранньої діагностики, особливостям перебігу та активності захворювання, визначенню ефективності різних методів патогенетичного лікування в залежності від його активності. Одним з симптомів, який впливає на функціональну активність та погіршує якість життя є біль. Поширеність болю серед пацієнтів із РС складає близько 63 % , і він є чи не єдиним синдромом, що добре корегується симптоматичним лікуванням. Але на сьогодні відсутнє цілісне розуміння структури і механізмів формування больових синдромів, алгоритмів їх діагностики та об'єктивізації у хворих на РС. Тому, вирішення цих питань мало б величезний діагностичний,

прогностичний та терапевтичний потенціал. Взаємозв'язок болю, тривоги та депресії, а саме вплив соціальних факторів на психо-емоційний стан хворого та характеристики больових синдромів пацієнтів ще детально не вивчались і потребують подальшого вивчення. Цікавим залишається питання зв'язку локалізації вогнищ уражень за даними магнітно-резонансній томографії (МРТ), з появою больових синдромів та особливості їх прояву. Застосування стандартизованих опитувальників та шкал при виконанні дисертаційних робіт є вимогами доказової медицини. Але, більшість з них універсальні і використовуються при різних захворюваннях та не враховують особливостей больових синдромів у хворих на РС. Тому, розробка опитувальників для визначення особливостей болю, а саме серед хворих на РС, є також перспективним і актуальним напрямком.

Все вищезазначене безсумнівно визначає актуальність даного напрямку дослідження.

Тому, метою дослідження є удосконалення діагностики та прогнозування перебігу розсіяного склерозу у хворих на РС з больовими синдромами, що базується на комплексному клініко-неврологічному, нейропсихологічному та нейровізуалізаційному дослідженні з використанням персоніфікованих діагностичних параметрів.

Отримані в ході дослідження дані будуть сприяти принципу персоналізованої медицини та підвищенню ефективності діагностики та лікування.

Для вирішення поставленої мети дисертантом передбачалось визначити видову структуру та характеристики інтенсивності больових синдромів у хворих на РС; оцінити типи і патерни перебігу больових синдромів у хворих на РС; проаналізувати вплив больових синдромів на формування структури якості життя; дослідити вплив тривоги, депресії і соціальних факторів на сприйняття і формування структури болю; оцінити діагностично-прогностичне значення змін об'ємів сірої речовини головного мозку, а також

змін об'ємів структур головного мозку залежно від характеристик больових синдромів, тривоги, депресії та якості життя. Та на основі отриманих даних розробити сучасну діагностично-прогностичну модель для оцінки виду болю у хворих на РС.

Для вирішення поставлених завдань автором були використані сучасні високоінформативні методи діагностики з застосуванням уніфікованих шкал: клініко-неврологічний, нейровізуалізаційний (визначення об'ємів структур головного мозку з використанням набору завдань обробки МРТ зображень, спрямованих на покращення якості вхідних даних і встановлення їх у певний геометричний простір та простір інтенсивності, сегментування структур і генерування корисної об'ємної інформації), опитування (стандартизовані опитувальники для оцінки больових синдромів: візуальна аналогова шкала (ВАШ), PainDetect, коротка форма опитувальника болю МакГілла - 2 (SFMPQ-2); опитувальник для оцінки тривоги та депресії: госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS); опитувальник для оцінки якості життя: SF-36).

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою критеріїв Стьюдента, Манна-Уїтні, Шапіро-Уїлка, Спірмена, Уїлкоксона, Вальда, Фішера, ксі-квадрат Пірсона, Краскела-Уолліса, логістичної регресії.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на кафедрі неврології в рамках науководослідної роботи «Дослідження нових біомаркерів клінічного перебігу розсіяного склерозу» (Державний реєстраційний номер – ІН 26.00.0001.18).

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

Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Дисертаційна робота базується на достатній кількості досліджень з використанням комплексу сучасних адекватних поставлених меті і завданням методів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертантом вперше проведено глибокий аналіз больових синдромів у хворих на РС та встановлено характеристики, патерни перебігу, виду та типову структуру болю у хворих на РС. Аргументовано підтверджено, що наявність об'єму зміненої білої речовини в поєднанні із зменшенням загального об'єму білої речовини, може бути маркером можливого РС і кількості загострень РС за весь час хвороби. Вперше встановлено, що попри дегенеративно-атрофічні процеси, які проявляються через зменшення об'єму головного мозку, причому, як білої так і сірої речовини, з компенсаторним збільшенням церебро-спінальної рідини, такі структури підкіркової сірої речовини головного мозку, зокрема мигдалини та гіпокамп, у хворих на РС статистично достовірно більші за відносним об'ємом порівняно з практично здоровими людьми. Вперше виявлено, що збільшений об'єм гіпокампів є маркером тривоги та депресії у хворих на РС. Вперше аргументовано стверджено, що збільшений об'єм мигдалини є маркером пріоритизації болю серед хворих на РС. Вперше продемонстровано, що об'єм таламуса у хворих на РС значно менший, ніж у практично здорових людей; він, зменшується зі зростанням кількості загострень РС і має сильний прямий кореляційний зв'язок з об'ємом білої речовини головного мозку. Вперше доведено, що для формування сприйняття інтенсивності та нейропатичних характеристик болю необхідне збереження об'єму структур підкіркової сірої речовини та білої речовини головного мозку, а атрофічні та дегенеративні зміни в цих

структурах пов'язані з нижчою середньою інтенсивністю болю та відсутністю нейропатичного компоненту болю. Підтверджено, що збільшення об'єму базальної частини переднього мозку у хворих на РС, пов'язано з більшою інтенсивністю прояву характеристик болю за SF-MPQ-2, а саме різкого та нейропатичного його компонентів. Вперше виявлено, що асиметрія між правим і лівим таламусами в сторону зменшення лівого по відношенню до правого є маркером низької фізичної якості життя у хворих на РС, а саме такого її компонента, як фізичне функціонування. Вперше виявлено, що серед хворих на РС з больовими синдромами, дуже низькі показники характеристик якості життя: «Рольові обмеження через фізичні проблеми» та «Рольові обмеження через емоційні проблеми». Вперше продемонстровано вплив тривоги і депресії на рівень вияву всіх компонентів болю (тривалого, різкого, афективного, нейропатичного) та середню інтенсивність болю у хворих на РС. Вперше розроблені прогностична модель виникнення нейропатичного виду болю, а також опитувальник для оцінки нейропатичного виду болю у хворих на РС, які базуються на сучасному розумінні формування відчуття болю та враховують психо-емоційний статус пацієнта.

Практичне значення отриманих результатів:

Обґрунтовано доцільність проведення комплексного клініконеврологічного та нейровізуалізаційного обстеження хворих на РС з докладною оцінкою характеристик больових синдромів, психо-емоційного та соціального профілю хворого з метою оптимізації та персоніфікації діагностики, прогнозування та терапії. Доведена необхідність проведення скринінгу болю у хворих на РС. Пропонується проведення їх аналізу з оцінкою основних показників: інтенсивності болю за шкалою ВАШ, виду больового синдрому з використанням розробленого дисертантом опитувальника для хворих на РС з болем MSNP (Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire) або стандартизованих опитувальників PainDetect та DN4. Встановлено, що ключовими факторами, які пов'язані з нижчим рівнем якості життя у хворих

на РС з больовими синдромами є середня інтенсивність болю понад 4 бали за ВАШ та наявність нейропатичного виду болю. Больові синдроми у хворих на РС рекомендовано оцінювати з урахуванням психо-емоційного профілю пацієнта за допомогою стандартизованих опитувальників оцінки рівнів тривоги та депресії. Для ранньої діагностики РС і виявлення хворих на стадії радіологічно ізольованого синдрому РС дисертантом доведена доцільність використання скринінгу під час МРТ діагностики головного мозку всіх молодих людей на наявність об'єму зміненої білої речовини в поєднанні з атрофічними змінами як білої, так і сірої речовини головного мозку, що в поєднанні з використанням можливостей штучного інтелекту може дозволити автоматично виділяти людей, які будуть потребувати спеціального спостереження щодо РС. Для діагностики та оцінки дегенеративно-атрофічних змін головного мозку у хворих на РС доцільно проводити визначення об'єму таламусів, зміни в яких є індикатором загального рівня дифузних дегенеративно-атрофічних процесів паренхіми мозку при РС. Для об'єктивізації високих рівнів тривоги та депресії в дисертаційній роботі доведена доцільність використання визначення об'єму гіпокампу, збільшення об'єму якого, попри загальні дегенеративно-атрофічні процеси структур головного мозку у хворих на РС, пов'язане з вищими рівнями тривоги та депресії. Для скринінгу хворих на РС, зокрема щодо пріоритетності болю як важливого синдрому в структурі захворювання для пацієнта, дисертантом запропоновано оцінювати об'єм мигдалини, менший об'єм якої пов'язаний з дизпріоритизацією болю. Для прогнозування виникнення нейропатичного виду болю рекомендовано використовувати розроблену в ході дослідження прогностичну модель та, відповідно до отриманих результатів, проводити корекцію факторів, які підвищують імовірність виникнення нейропатичного болю.

Повнота викладення результатів роботи в публікаціях

За темою дисертації опубліковано 22 наукові роботи. 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.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 272 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку 202 використаних джерел, ілюстрована 49 таблицями та 48 рисунками.

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

Розділ 1 «Огляд літератури»

У цьому розділі дисертантом розглянуті питання щодо патогенетичних механізмів виникнення болю у хворих на РС, клінічні та радіологічні особливості, сучасні можливості оцінки діагностики та лікування болю. Автором підкреслюється, що багато хворих на РС вважають біль одним із найбільш неприємних симптомів свого захворювання. Попри це, больові синдроми у структурі РС лікарі часто недооцінюють, оскільки обмежені можливості щодо їх об'єктивізації. У розділі наведені сучасні уявлення щодо

“матриці болю”, яка представляє собою поєднання ділянок мозку, які реагують на больові подразники. Але дисертант вважає, що класична «матриця болю» не може повністю пояснити динамічний характер болю, коли ідентичний подразник в однієї людини викликає больові відчуття з іншими характеристиками при різних обставинах. Цей розділ також включає сучасне уявлення щодо якості життя та вплив психоемоційних та соціальних факторів на появу і структуру больових синдромів. Наведені літературні дані свідчать, що одночасна поява втоми, депресії та болю вже у продромальній фазі та на ранніх стадіях РС, а також їх паралельний розвиток в динаміці свідчать про спільні етіологічні процеси. У розділ також розглядаються питання вивчення об’єму структур головного мозку у хворих на РС. Дисертантом підкреслено, що відповідно до останнього консенсусу Magnetic Resonance Imaging in MS (MAGNIMS) – Consortium of Multiple Sclerosis Centres (CMSC)– North American Imaging in MS (NAIMS) 2021 року щодо використання МРТ при РС, визначення кількісних змін об’єму головного та спинного мозку як предикторів прогресування РС та моніторингу ефектів лікування є перспективним напрямком, що потребує подальших досліджень і вдосконалення. Цікавим є підрозділ присвячений сучасним можливостям діагностики та прогнозування виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС.

Таким чином, представлені в розділі «Огляд літератури» дані дозволили окреслити мало вивчені напрямки та найбільш дискусійні питання, вирішення яких стало метою дослідницької роботи Боженко Мирослава Ігоровича.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»

Розділ 2 включає відомості щодо загальної характеристики хворих, дизайну та методів дослідження. Робота виконувалась у термін з 2018 по 2022 рр. Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації. Комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №1 від 21 січня

2019 р.), встановлено, що це наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., передбачені заходи стосовно безпеки для здоров'я учасників дослідження, дотримання їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Від усіх хворих була отримана інформована згода на участь у дослідженні. Було проведено проспективне комплексне клініко-неврологічне та МРТ обстеження 120 хворих на РС з різними типами перебігу. Обстежені хворі на РС були на різних стадіях захворювання (загострення або ремісія) та проходили комплексне стаціонарне або амбулаторне лікування у неврологічному відділенні КНП ЛОР "ЛОКЛ" на клінічній базі кафедри неврології у період з 2018 по 2022 рр. Дисертантом були сформовані критерії включення та виключення з урахуванням особливостей дослідження. Пацієнтам проводилось комплексне клініко-неврологічне обстеження, опитування з використанням стандартизованих опитувальників та МРТ обстеження головного мозку з аналізом об'єму. Усі дослідження виконували за єдиною схемою з використанням запатентованих карт обстеження хворого на РС з больовими синдромами, інформацію з яких вводили в комп'ютеризовану базу даних. Для виконання поставлених завдань дисертантом була розроблена спеціальна анкета-опитувальник, що включає 8 блоків, кожен з яких містить від одного до дванадцяти пунктів .

Робота проводилась у п'ять етапів. Перший етап включав вивчення поширеності і структуру больових синдромів у хворих на РС, другий - дослідження впливу больових синдромів на формування характеристик та структури якості життя, третій - взаємозв'язок психо-емоційних та соціальних факторів з характеристиками больових синдромів, четвертий - оцінка діагностичного та прогностичного значення характеристик об'ємів структур головного мозку як маркерів перебігу РС, характеристик якості життя та больових синдромів, п'ятий етап - розробка прогностичної моделі ймовірності

виникнення нейропатичного виду болю та опитувальник оцінки нейропатичного виду болю у хворих на РС.

Для проведення клініко-радіологічних кореляції, виявлення важливих закономірностей було використано сучасні та відповідні методи статистичного аналізу, які дали змогу зробити коректні клінічні висновки.

Розділ 3 «Аналіз структури і характеристик больових синдромів у хворих на РС»

Це дуже змістовний розділ в якому представлені отримані в ході дослідження особливості больових синдромів, проведений ретельний аналіз характеристики інтенсивності больових синдромів, видової структури больових синдромів та особливості її формування, патернів перебігу та їх характеристики, типів та особливостей структури больових синдромів.

Для підтвердження наявності болю дисертантом були використані опитувальники SF-MPQ-2 та Pain Detect. Отримані результати підтвердили, що больові синдроми є дуже частою скаргою серед хворих на РС (86,7% від обстежених в ході дослідження). Встановлено, що серед хворих на РС були поширеними як нейропатичний, так і ноцицептивний вид болю та різні їх комбінації, Для оцінки інтенсивності болю в роботі використовувалась візуальна аналогова шкала (ВАШ), за результатами якої у хворих переважала помірна інтенсивність болю. Встановлено, що є статистично вірогідна різниця між групами з різною інтенсивністю болю за сприйняттям болю як найбільш турбуючого синдрому. Доведено, що наявність у хворого понад одного типу болю, пов'язана з вищими показниками інтенсивності болю і нейропатичним видом болю. Встановлена залежність між тривалістю больових синдромів і розвитку РС. «Феномен Лермітта» і «Біль, пов'язаний з невритом зорового нерва» зустрічалися у хворих з найменшою кількістю загострень та найменшою тривалістю РС в анамнезі, що, як зазначає дисертант, демонструє типовість появи цих больових синдромів. А серед пацієнтів з великою кількістю загострень і довгою тривалістю захворювання та на пізніх стадіях

захворювання, частіше спостерігався “скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями”. Цікавим є спостереження, що у хворих, які вважали біль першим проявом свого захворювання, порівняно з хворими, які мали інші перші прояви РС, була менша тривалість захворювання.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в 12 публікаціях.

Розділ 4 «Вплив больових синдромів на формування якості життя у хворих на РС»

Для оптимізації персоніфікованого підходу до лікування актуальним є вивчення впливу окремих характеристик болю на якість життя хворих на РС. Цей розділ включає опис особливостей впливу болю, її інтенсивності та кількості больових синдромів на формування структури якості життя хворих. Для вивчення структури якості життя автором був застосований опитувальник SF-36 (The Medical Outcome Study Short Form 36). Показники шкал якості життя фізичного компоненту здоров'я та психологічного компоненту у хворих на РС з болем були нижчими, ніж у хворих без болю. Також встановлено, що фізична активність хворого обмежується при больовому синдромі, що доводять значно нижчі значення фізичного компоненту здоров'я у хворих з болем, ніж без нього. Автором доведено, що хворі на РС, які мають 2-3 типи болю, мають ще нижчі показники більшості характеристик якості життя. Підтверджено, що найвиразніша відмінність спостерігається в таких характеристиках якості життя, як рольові обмеження через фізичні проблеми та рольові обмеження через психологічні проблеми, що демонструє значні обмеження в працездатності і виконанні буденних справ у хворих на РС з болем.

При вивченні впливу інтенсивності болю були отримані результати, які вказують, що біль середньої інтенсивності більш суттєво впливає на якість життя, в порівнянні з болем легкої інтенсивності, а при збільшенні інтенсивності понад середній рівень, ця якість вже практично не змінюється. Отримана в ході дослідження закономірність дозволила дисертанту

припустити, що лікування больових синдромів, яке знизить середню інтенсивність болю з середньої і високої до низької, може покращити якість життя хворих на РС, у яких є больові синдроми. Для поділу больових синдромів на типи, в роботі було використано класифікацію, яка базується на механізмі виникнення болю запропоновану Труїні і ін. У хворих на РС з больовими синдромами, які супроводжуються періодичними інтенсивними нападами болю, такими, як феномен Лермітта, мігрень та болючі тонічні спазми виявлені низькі показники характеристик психологічного компоненту якості життя. При цьому найнижчий показник фізичного компоненту якості життя був при скелетно-м'язовому болі, індукованому постуральними аномаліями, який виникає на пізніх стадіях захворювання. Також проведений порівняльний аналіз характеристик якості життя хворих на РС залежно від виду болю (нейропатичний, ноцицептивний, невизначений), відповідно до даних, отриманих з опитувальника Pain Detect. за результатами якого хворі на РС із нейропатичним видом болю мають достовірно нижчі рівні більшості характеристик якості життя в порівнянні з хворими на РС із ноцицептивним видом болю.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в 5 публікаціях.

Розділ 5 «Особливості психо-емоційних та соціальних характеристик у хворих на РС з больовими синдромами»

Тривога, депресія та больові синдроми, є одними з найпоширеніших синдромів серед хворих на РС. Цей розділ присвячений розгляду особливостей прояву тривоги та депресії у хворих з больовими синдромами, їх вплив на сприйняття та формування структури болю. А також питанню щодо впливу соціальних факторів на сприйняття болю та їх взаємозв'язок з характеристиками перебігу РС. Дослідження рівня тривоги та депресії проводилось дисертантом за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), що дозволило виявити високі показники їх зустрічаємості у хворих з больовим синдромом ,які ростуть разом

з прогресуванням захворювання. Дисертантом виявлено, що саме сприйняття болю протягом місяця середньої інтенсивності має найтісніший взаємозв'язок з психо-емоційним станом пацієнта і може мати емоційне забарвлення. Отримані результати свідчать, що у хворих з 2-3 типами болю вищі рівні тривоги, ніж у хворих з одним типом болю, що, як припускає дисертант, може мати зв'язок з формуванням больового досвіду, пов'язаного з наявністю іншого типу болю в анамнезі. Проведений кореляційний аналіз продемонстрував зростання рівня прояву нейропатичного болю при збільшенні рівнів тривоги і депресії. Попередній розподіл на 4 типові патерни перебігу больових синдромів дозволив дисертанту виявити, що рівень тривоги не мав значної відмінності в пацієнтів цих груп, проте, рівень депресії був найвищим у пацієнтів з постійним нападаподібним болем. Для оцінки впливу тривоги і депресії на формування структури больових синдромів, в дисертаційній роботі був використаний опитувальник SF-MPQ-2, який демонструє інтенсивність прояву кожного з 4 компонентів болю. Отримані в ході дослідження результати виявили, що найбільший вплив прослідковується на афективний і нейропатичний компоненти болю, що, як зазначає дисертант, в значній мірі відображає індивідуальний характер сприйняття болю через характеристики психо-емоційного стану, як важливої складової біопсихосоціальної моделі болю. Дуже цікавим є підрозділ, де розглядаються соціальні фактори, які потенційно можуть відігравати важливу роль у формуванні індивідуальних характеристик больового досвіду. Доведено, що рівень освіти та релігійність позитивно впливають на рівні тривоги та депресії. Цікавим є спостереження дисертанта щодо релігійних хворих: « Попри те, що вищі рівні релігійності пов'язані з довшою тривалістю РС і більшою кількістю загострень в анамнезі, більш релігійні хворі на РС з больовими синдромами значно частіше оцінювали середню інтенсивність свого болю як низьку, що може бути пов'язаним з тим, що в релігії біль і страждання є проявом спокути, а в релігійних проповідях часто описуються стани, які супроводжуються нестерпним болем, це, в свою чергу може піднімати верхню планку

інтенсивності болю, відповідно оцінка інтенсивності болю пацієнтом може знижуватися». Дисертант зауважив, що це слід враховувати при огляді високорелігійних хворих на РС, щоб мати змогу об'єктивно оцінити стан пацієнта.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в 2-х публікаціях.

Розділ 6 « Зміни об'єму структур головного мозку як маркер клініко-нейровізуалізаційних особливостей перебігу РС»

Це великий за об'ємом і дуже інноваційний розділ дисертаційної роботи Боженка Мирослава. Містить визначення об'єму структур головного мозку у хворих на РС у порівняльному аспекті, зміни об'єму білої, сірої речовини та спинно-мозкової рідини у хворих залежно від перебігу захворювання, а також зміни об'ємів структур головного мозку залежно від характеристик больових синдромів, тривоги та депресії. Унікальним, на мій погляд, є оцінка об'єму таламуса як маркера якості життя у хворих на РС та постановки діагнозу РС на стадії РІС. За результатами отриманих в ході сканування головного мозку хворих на РС за допомогою високопольного МРТ Siemens Avanto 1,5 Тл у режимах T1 MPRAGE та FLAIR, з вокселем 1x1x1, з використанням алгоритму Vol2Brain було встановлено, 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. Виявлені прямі кореляційні зв'язки між кількістю загострень та об'ємом зміненої білої речовини головного мозку хворих на РС. Дисертант підкреслює, що "дегенеративно-атрофічні зміни, які супроводжують загострення РС, призводять до зменшення об'єму білої речовини головного мозку, при цьому не маючи зв'язку з віком і тривалістю РС". Виявлено, що хоча зменшення об'єму сірої речовини головного мозку у хворих на РС в значній мірі пов'язане з віком, але також це відбувається і при збільшенні кількості загострень. Підтверджено, що дегенеративно-атрофічні зміни, також можна відстежити через збільшення відносного об'єму цереброспінальної рідини в

черепній порожнині .Вперше продемонстровано, що попри менші об'єми підкіркової сірої речовини головного мозку, деякі структури підкіркової сірої речовини (мигдалина та гіпокамп) у хворих на РС більші, ніж в практично здорових людей. Цікавим є висновок дисертанта:” Збільшення гіпокампа та мигдалини можуть бути пов'язані з їх підвищеною функціональною активністю. Поєднавши це з отриманими даними про відмінність між групами з різним рівнем тривоги за об'ємом гіпокампа, з характерним прогресивним збільшенням середнього об'єму гіпокампа між групами зі збільшенням рівня тривоги, може бути свідченням активного функціонального залучення цієї структури в формування відчуття тривоги” . Тому гіпокамп можна розглядати як маркер тривоги. В ході дослідження встановлено збільшення середнього розміру мигдалини серед хворих , для яких біль є синдромом, що найбільше їх турбує. Тому дисертант вважає, що скринінгова оцінка об'єму мигдалини під час МРТ може стати дієвим інструментом для виділення групи хворих, для яких біль є синдромом, що їх найбільше турбує і, відповідно, потребує більш детальної діагностики і лікування. Цікавим є спостереження змін підкіркової речовини у хворих з больовими синдромами. В процесі зростання дегенеративно-атрофічних змін підкіркової речовини , середня інтенсивність болю знижується. Підвищення середньої інтенсивності болю пов'язане з більшим об'ємом підкіркової сірої речовини, але меншим об'ємом зміненої білої речовини. Середній об'єм підкіркової сірої речовини спостерігався в групі хворих з нейропатичним болем, відповідав практично здоровим людям і був більшим, ніж у хворих з ноцицептивним та змішаним видами болю і тому, може бути предиктором появи нейропатичного болю. Також, дисертантом отримані дані щодо взаємозв'язку розміру таламуса з появою нейропатичного компонента болю. Враховуючи, що таламус може слугувати як «барометр» для дифузного ураження паренхіми мозку при РС, при асиметрії ураження в сторону більш виражених змін в лівій півкулі, яка в більшості людей є домінантною, більш виразно проявляється симптоматика,

яка пов'язана з нижчим рівнем фізичного компоненту якості життя, а саме фізичним функціонуванням.

Результати цього розділу викладені у 2 наукових працях.

Розділ 7 «Імплементация в клінічну практику прогностичних та діагностичних моделей виявлення нейропатичного болю у хворих на РС з больовим синдромом»

З метою прогнозування та визначення наявності нейропатичного виду болю дисертантом була розроблена прогностична модель, яка може бути перенесена на генеральну сукупність хворих на РС з больовими синдромами. Застосування прогностичної моделі показало її чутливість - 80,0%, а специфічність – 77,5%. Загальна точність опрацьованої моделі склала 77,9%. Для виконання поставленої мети також був розроблений опитувальник MSNP (Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire), який може бути перенесений на генеральну сукупність хворих на РС з больовими синдромами. Чутливість опитувальника становила 94,1%, а специфічність 81,6%, загальна точність 83,7%. При виконанні дисертаційної роботи він показав себе зручним у використанні та може бути рекомендованим для застосування в клінічній практиці.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в 3-х публікаціях.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» в стислій формі дисертантом представлені отримані дані, надані їх аргументовані пояснення та сформульовані свої уявлення щодо дискусійних питань.

Наприкінці розгляду виконаної дисертаційної роботи хотілося б підкреслити, що отримані в ході дослідження результати є іноваційними та дискусійними, але автор не побоявся висловлювати свої думки, міркування, які були підтверджені в ході виконання дослідження.

Не викликає сумніву достовірність отриманих результатів, адже вони проведені на достатній когорті хворих на РС (120 осіб).

Висновки (у кількості 8) повністю відповідають меті і завданням дослідження, викладені стисло, конкретно. Здобувачем наведені рекомендації щодо використання результатів дослідження в практичній діяльності та підкреслено, що персоніфікований підхід до лікування больових синдромів у хворих на РС, з урахуванням клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних особливостей є перспективним напрямком терапії, який позитивно впливає на якість життя і працездатність хворих на РС.

Робота добре висвітлена в публікаціях, має наукову і практичну значимість, її результати широко впроваджені не тільки в лікувальний, але і в навчальний процеси.

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

Разом з тим, в плані дискусії, бажано отримати відповіді автора на наступні запитання:

1) На РС частіше страждають жінки. Як Ви вважаєте, чи впливає гендерність на сприйняття болю, прояви депресії, тривоги та якість життя?

2) Чому, на вашу думку, гіпокамп і мигдалина в хворих на РС більші за об'ємом, ніж в практично здорових людей, при тому, що інші структури підкіркової сірої речовини головного мозку менші за об'ємом?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Боженка Мирослава Ігоровича «Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз: клініко-неврологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні особливості» є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології щодо удосконалення діагностичних підходів та оптимізації лікування хворих на розсіяний склероз з больовими синдромами.

За актуальністю, теоретичною і практичною цінністю отриманих даних, рівнем оприлюднення та впровадження результатів дослідження, дисертація **«Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз: клініко-неврологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні особливості»** відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 року «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти „наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОН України № 759 від 31.05.2019 р.), які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор Боженко Мирослав Ігорович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Керівник відділу
аутоімунних та дегенеративних
захворювань нервової системи
д.мед.н., проф.



Волошина Н.П.