

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
НЕГРИЧ Тетяни Іванівни, завідувача кафедри неврології Львівського
національного медичного університету імені Данила Галицького
на дисертацію **АНДРІЄВСЬКОЇ Мар'яни Іванівни** на тему:
**«Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу
множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним
болем»**,

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.124, що
створена згідно до наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова № 77 від 28 червня 2024 р. на підставі рішення
Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 11 від 27 червня 2024 року з правом
прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Множинний (розсіяний) склероз (МС) – це поширене аутоімунне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке є причиною стійкої інвалідизації осіб молодого працездатного віку. Основні синдроми, що виникають при МС, включають порушення координації, центральні парези, розлади функції тазових органів, зниження глибокої чутливості та багато інших, проте біль не є типовим симптомом маніфесту МС. Водночас, біля половини хворих на МС страждають від хронічного болю.

Більшість досліджень МС присвячені проблемам пошуку нових біомаркерів на різних стадіях перебігу хвороби, підбору адекватної хворобо-модифікуючої терапії в залежності від фази активності МС. Проте первинний головний біль як коморбідний симптом може впливати на функціональну активність пацієнтів з МС та погіршувати якість життя.

На даний момент теорії виникнення первинного головного болю у пацієнтів

з МС є дискутабельними та вимагають більше даних для розуміння етіології та патогенезу такої коморбідності. Тому представлене наукове дослідження Андрієвської М.І. є актуальним, оскільки робота присвячена вивченню характеристик первинного головного болю у пацієнтів з МС, а також спрямована на аналіз нейрофізіологічних показників збудливості кори головного мозку, що може прояснити елементи патогенезу виникнення такої коморбідності.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи «Клініко-епідеміологічна характеристика основних захворювань нервової системи в Подільському регіоні України», номер держреєстрації 0196U004916, співвиконавцем якої є здобувач.

Дисертанткою використано різні методи дослідження у роботі: клініко-епідеміологічний; клініко-неврологічний; клінічне анкетування; визначення ступеня тривоги, депресії, втоми та вираженості больового синдрому; когнітивне тестування, інструментальний нейрофізіологічний метод; аналітико-статистичні методи. Усі етапи представлено наукового дослідження аргументовані та статистично опрацьовані.

Обсяг проведених досліджень є достатнім для узагальнення та визначення статистичних закономірностей, що вивчалися, адже здобувачкою було обстежено 130 пацієнтів з МС. Отримані результати є достовірними, дисертаційне дослідження чітко сплановане.

Авторкою сформульовано важливі практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів з МС та коморбідним первинним головним болем з акцентом на ранню діагностику та покращення якості життя, доцільність застосування нейрофізіологічного обстеження для оцінки міжпівкульної взаємодії при демієлінізуючому пошкодженні ЦНС. Аналіз результатів усіх етапів дослідження проведено на високому рівні з застосуванням статистичних методів та їх вдало представлено у рисунках і таблицях для полегшеного сприйняття отриманих даних.

Отримані висновки та закономірності висвітлено здобувачкою у 8-ми наукових публікаціях, де 4 статті (з яких 3 одноосібні) представлено у фахових виданнях рекомендованих МОН України, 1 стаття додатково висвітлює актуальність проблеми (опубліковано у фаховому виданні), та 3 публікації в збірниках тез доповідей наукових конференцій. Усі дані, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і формою відповідають дисертаційному рукопису.

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

Отримані результати представленого наукового дослідження відзначаються науковою новизною. Вперше було проведено нейрофізіологічне обстеження для оцінки міжпівкульної взаємодії кори головного мозку у пацієнтів з МС з використанням методики парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС). Вперше проведено аналіз зміни патерну між інтракортикальним інгібуванням та збудженням у пацієнтів з МС з коморбідним первинним головним болем та без нього з урахуванням тривалості основного захворювання, виду первинного головного болю, показників прогресування основного захворювання та когнітивною функцією пацієнтів.

Андрієвська М.І. доповнила дані щодо поширеності коморбідного первинного головного болю серед різних типів перебігу МС. Вперше проаналізовано вплив первинного головного болю на прогресування захворювання з врахуванням не лише розширеної шкали інвалідизації EDSS, але і комплексного моторного тестування та когнітивної здатності пацієнтів з МС.

Новизна, вагомість та достовірність отриманих результатів повністю представлена у 8 наукових працях, де 5 статей (4 з яких представляють основний зміст дисертації, 1 – додатково висвітлює наукову проблему) та 3 тези у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, в т.ч. міжнародних.

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

дисертації.

Представлене дисертаційне дослідження має чітко сформульовану мету та поставлені завдання щодо її досягнення. Авторкою самостійно проведено науково-патентний пошук, вивчено та проаналізовано 182 джерела закордонної та вітчизняної літератури. Викладені наукові положення дисертації є обгрунтованими, виконані з використанням як клінічних, так і інструментальних методів дослідження. Дисертанткою було обстежено 130 хворих з МС на базі кафедри нервових хвороб та медичного центру ТОВ «Медичний центр «Салютем». На основі виконаних обстежень авторкою було отримано аргументовані наукові дані щодо ступеню інвалідизації пацієнтів, рівня психоемоційних порушень, таких як тривоги, депресія, рівня втоми, а також структури первинного головного болю в залежності від типу перебігу МС. Статистична обробка результатів проведена з використанням ліцензованого програмного забезпечення.

Таким чином, ступінь обгрунтованості результатів дисертаційного дослідження підтверджується проведенням глибоким науковим пошуком, чітким дизайном, достатнім обсягом вибірки обстежених, детальною статистичною обробкою та глибоким аналізом результатів. Висновки чітко відповідають поставленим завданням наукової роботи, є аргументованими.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні з використанням об'єктивних методів дослідження та аналізу, а викладені наукові положення та висновки повністю відповідають темі дисертації.

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

Виконання наукового дослідження, обробка та інтерпретація результатів демонструє високий рівень оволодіння методологією наукової діяльності. Дисертантка ретельно виконала усі етапи планування наукової роботи: провела патентно-інформаційний пошук за темою дослідження, чітко сформулювала мету та завдання для її досягнення, обрала актуальні методи дослідження. Проведено широкий аналіз матеріалів наукової літератури за темою дослідження, яка включає дві великих окремих патології: множинний склероз та первинний головний біль.

Здобувачка оволоділа техніками виконання усіх методів дослідження, в тому числі проведення парної ТМС. Описи методик подано зрозуміло, додатково проілюстровано для кращого сприйняття алгоритму виконання. Оформлення дисертації, опис та інтерпретація результатів повністю відповідає загальноприйнятим вимогам. Поставлене наукове завдання виконано здобувачкою на високому рівні.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Поглиблення наукових уявлень про патофізіологічні механізми виникнення коморбідностей при МС дозволяє оптимізувати ранню діагностику, підходи до лікування та покращення якості життя пацієнтів з МС. Важливим є доповнення даних про структуру первинного головного болю у хворих на рецидивуючо ремітуючий МС, а також на прогресуючі форми МС. Важливою та вкрай актуальною є оцінка впливу первинного головного болю на прогноз пацієнтів з МС, ступінь інвалідизації, погіршення виконання моторних тестів чи когнітивного відтворення. Використання парної ТМС як методу оцінки процесів збудливості кори головного мозку вперше використано у пацієнтів з МС та коморбідним первинним головним болем. Така методика може бути використана і для подальших досліджень патології нервової системи, особливо в структурі дослідження патологічних нейродегенеративних процесів.

Результати наукового дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедри нервових хвороб та кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, у роботу неврологічних та поліклінічних відділень медичного центру товариства з обмеженою відповідальністю “Медичний центр “Салютем”, що підтверджено нормативними документами.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 192 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст – 126 сторінок). Дисертація містить такі

складові: вступ, розділ аналітичного огляду літератури, розділ опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (всього – 182 найменувань) та 4 додатки. Робота додатково ілюстрована 24 таблицями та 42 рисунками. Всі розділи дисертації викладено чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження. У «Вступі» дисертації авторка характеризує актуальність теми, підкреслює важливість вивчення МС через поширеність хвороби, клінічне різноманіття симптомів та довгострокові наслідки. Здобувачкою визначено мету роботи, перелічено конкретні завдання, охарактеризовано об'єкт та предмет дослідження, представлено дані про наукову новизну та практичне значення дослідження, перелік опублікованих наукових праць та апробацію матеріалів дисертації.

Розділ «Сучасна характеристика множинного склерозу та коморбідного первинного головного болю: епідеміологія, патогенез, клінічні особливості, етапи нейрофізіологічної діагностики (аналітичний огляд літератури)» базується на структуризованому аналізі великої кількості сучасних джерел інформації, що включає 182 найменування, та свідчить про вміння дисертантки опрацьовувати літературу. У огляді систематизовано сучасні знання про сучасний стан діагностики та маніфесту МС, наведено дані з останніх метааналізів щодо поширеності первинного головного болю серед пацієнтів з МС, проведено оцінку рівнів тривоги та депресії у хворих на МС та їх можливий вплив на щоденне функціонування, приділено увагу поясненню явища втоми та її характеристик для адекватної клінічної оцінки пацієнта з МС. У окремому підрозділі детально зазначено про різні методики проведення ТМС, недоліки та переваги кожної з них, висвітлення парної ТМС як об'єктивного методу визначення стану збудливості кори головного мозку.

У розділі **«Матеріали та методи дослідження»** автор надає відомості про критерії включення та виключення з дослідження, клінічну характеристику хворих, деталізує такі використані методи у науковій роботі: клініко-анамнестичний, клініко-неврологічний, клініко-психологічне анкетування, інструментальний, аналітико-статистичний. Обрані методи адекватні відносно до поставлених завдань

та достатньо інформативні. Інформацію подано систематизовано, послідовно та логічно.

Третій розділ **«Аналіз впливу первинного головного болю (ГБ) на прогресування множинного склерозу (МС)»** Андрієвська М.І. присвячує власним результатам дослідження відносно отриманих даних про структуру та поширеність первинного головного болю серед хворих на МС.

Спочатку дисертантка детально проаналізувала поширеність різних видів головного болю серед різних типів перебігу МС, далі показала характеристики головного болю з детальним описом інтенсивності нападів, їх частоти та тривалості.

У наступному підрозділі дисертантка детально проаналізувала вплив коморбідного первинного головного болю на показники Розширеної шкали інвалідизації EDSS, комплексного моторного та когнітивного тестування. Дисертантці вдалося показати статистично достовірні зв'язки між присутністю коморбідності та її впливом на отримані бали комплексного неврологічного тестування. Розділ завершується коротким резюме з акцентом на наукову новизну отриманих результатів. Дисертанткою доведено, що найпоширенішим видом первинного головного болю була мігрень ($p=0,015$), проте оцінюючи поширеність головного болю між типами перебігу МС, вдалося показати, що для прогресуючих форм більш характерною була присутність головного болю напруги. Дисертантка представила поширеність епізодичних та хронічних форм головного болю у пацієнтів з МС, де відзначила, що 78,1 % обстежених нею пацієнтів мали епізодичний характер головного болю, а серед 21,9 % пацієнтів головний біль був хронічним.

У 4-му розділі **«Особливості психологічних та соціальних характеристик у пацієнтів з множинним склерозом та коморбідним первинним головним болем»** описано власні результати дослідження рівнів тривоги та депресії у пацієнтів з МС, їх зв'язок між тривалістю хвороби, віком її початку. Також показана структура цих порушень у пацієнтів з різними видами первинного головного болю. Варто відмітити, що в розділі присвячена особлива увага оцінці втоми серед різних типів перебігу МС. Представлено показники втоми та їх кореляцію з тестуванням

моторної функції для рук та ніг і когнітивної здатності.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що довша тривалість головного болю та його початок у пізнішому віці можуть бути пов'язані з вищими показниками тривоги. Цікавим виявився факт, що пацієнти з мігренню мали вищий бал за шкалою тривоги у порівнянні з групою головного болю напруги. Щодо оцінки депресії, то у роботі не було виявлено статистично-достовірної різниці між групами з та без коморбідного первинного головного болю. Однак таку кореляцію вдалося довести, порівнюючи показники втомі, де вони були значно вищими у групі пацієнтів з МС та коморбідністю.

П'ятий розділ роботи **«Нейрофізіологічні зміни збудливості кори головного мозку у пацієнтів з множинним склерозом та коморбідним первинним головним болем»** є ключовим у поясненні можливих нейрофізіологічних змін у пацієнтів з МС. Розділ включає два підрозділи, які показують профільний аналіз та оцінку варіацій наступних показників: моторний поріг спокою, базова амплітуда моторного викликаного потенціалу, міжстимульний інтервал, моторний викликаний потенціал, коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальне збудження/фасилітація, коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування. Це найбільш ілюстрований розділ дисертації, що значно полегшує сприйняття інформації та інтерпретацію даних. Дисертанткою доведено, що пацієнти з прогресуючими формами МС показали значно нижчі показники моторного викликаного потенціалу, міжкортикального інгібування та фасилітації у порівнянні з групою рецидивуючо-ремітуючого перебігу МС ($p=0,036$). Однак на цьому етапі не виявлено різниці між групами з та без коморбідного первинного головного болю. Здобувачка поетапно дослідила кожен тип перебігу МС, різні види первинного головного болю, порівняла групи в залежності від розширеної шкали інвалідизації EDSS та когнітивної функції. Цікавим виявилася знахідка ефекту паралелізму в показнику міжкортикального збудження при профільному аналізі у групах пацієнтів з прогресуючим МС та в залежності від присутності первинного головного болю. Це твердження знайшло підтвердження при аналізі варіативності показників, де достовірними у варіативності виявилися показники збудливості у досліджуваній групі пацієнтів з

рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу, а показники інгібування – у групі прогресуючого МС. Такі дані є абсолютно новими та підтверджують патофізіологічні механізми переваги нейрозапалення на етапі рецидивуючо-ремітуючого перебігу та нейродегенерації у прогресуючих формах МС.

Розділ «**Аналіз та узагальнення отриманих результатів**» лаконічно підсумований, систематизований та проаналізований у порівнянні з останніми отриманими даними вітчизняних та закордонних колег. Через високу новизну у інструментальній частині роботи в даному розділі наводиться пояснення отриманих результатів, та питання, які можна дослідити в майбутніх дослідженнях, авторка подала власне бачення та розуміння науково-практичної задачі з можливими шляхами її вирішення.

Основні результати роботи дисертантка сформулювала у 6 конкретизованих висновках, що чітко відображають виконання поставлених завдань та досягнення мети дисертаційного дослідження. Висновки, які наведені в дисертації, зроблені на основі визначення їх статистичної достовірності та повністю відображають зміст роботи. Список використаних джерел представлений у відповідності до вимог МОН України, включає першоджерела вітчизняних та зарубіжних авторів включно до 2024 року. Усі розділи написано зрозуміло, матеріал викладено логічно та послідовно.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Наукові результати роботи, що викладені в дисертації та наукових публікаціях Андрієвської М.І., можуть бути використані як в практичній діяльності лікаря-невролога, так і як навчальні матеріали при підготовці до навчальної дисципліни “Нервові хвороби” у вищих навчальних закладів медичного профілю, зокрема при підготовці здобувачів вищої освіти в галузі 22 «Охорона здоров'я».

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

Загалом дисертація написана грамотною українською мовою, однак

зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні неточності при комп'ютерному наборі тексту. Виявлені недоліки не знижують позитивної оцінки дисертації в цілому, необхідно зазначити про відсутність принципових зауважень.

У ході наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. У Вашому дослідженні не наведено даних щодо прийому пацієнтами хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ), що вочевидь, не було завданням даного дослідження. Чи прийом ХМТ може бути пов'язаний з виникненням головного болю у пацієнтів з МС?

2. Чи порівнювали Ви отримані дані щодо поширеності первинного головного болю у досліджуваних пацієнтів з МС з даними практично здорових осіб, оскільки в роботі не висвітлено дане питання.

3. На чому базується Ваше твердження, що виконання парної транскраніальної магнітної стимуляції може стати індикатором переходу РРМС у ВПМС?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки матеріалів дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Андрієвської М.І. «Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем» антиплагіатною програмою «Strike Plagiarism» рівень оригінальності становить 94,3%. Виявлено окремі співпадиння з власними публікаціями, загальноживаними фразами, не виявлено ознак самоплагіату, фабрикування чи фальсифікації даних. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним, таким чином дисертаційна робота є самостійною авторською працею, в якій описано оригінальні результати наукового дослідження Андрієвської М.І.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Таким чином, дисертація Андрієвської Мар'яни Іванівни на тему: «Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем», яка представлена на

здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, самостійно виконаною науковою працею, в якій викладено нові науково-обґрунтовані положення та висновки в результаті проведення дисертанткою наукового дослідження, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу щодо встановлення особливостей перебігу множинного склерозу в умовах коморбідності з первинним головним болем.

За актуальністю теми роботи, науковим і методологічним рівнем, а також обсягом виконаних досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю висновків та наукових положень, теоретичним та практичним значенням, дисертація у повній мірі відповідає існуючим вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12 січня 2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її авторка Андрієвська Мар'яна Іванівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри неврології

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького,

доктор медичних наук, професор

Тетяна НЕГРИЧ