

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, старшого дослідника  
КОПЧАК Оксани Олегівни,  
завідувача кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації,  
ПВНЗ «Київський медичний університет»,  
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.**

Розсіяний склероз (РС) є найпоширенішим демієлінізуючим захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), що вражає людей молодого працездатного віку. Серед різноманіття неврологічних симптомів головний біль як симптом РС є досить поширеним та спостерігається приблизно у 70% пацієнтів. Серед первинного головного болю серед пацієнтів з РС найчастіше зустрічається мігрень, однак механізми виникнення такої коморбідності залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, дотепер складно оцінити, яке значення у перебігу захворювання та прогнозі пацієнта з РС матиме коморбідний первинний головний біль.

Саме тому дисертаційна робота Андрієвської М.І., що має на меті удосконалення діагностики та прогнозу перебігу РС з коморбідним первинним головним болям шляхом вивчення клініко-неврологічних та нейропсихологічних проявів, стану процесів збудливості кори є безсумнівно актуальною, вчасною та перспективною для науки та практичної медицини.

### **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертаційна робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І.

Пирогова і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб «Клініко-епідеміологічна характеристика основних захворювань нервової системи в Подільському регіоні України», номер держреєстрації 0196U004916.

Дисертаційна робота Андрієвської М.І. є клінічною, в ході якої було обстежено 130 пацієнтів з РС на базі кафедри нервових хвороб та медичного центру ТОВ «Медичний центр «Салютем». Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації, що підтверджено Комітетом біоетики Вінницького національного медичного університету (протокол № 7 від 1 жовтня 2020 р. та протокол №7 від 27 травня 2024 р.) Відповідно до вимог щодо оформлення дисертаційного дослідження дисертантом чітко сформульовано мету, для вирішення якої було визначено 6 завдань, виконання яких висвітлено у висновках рукопису. У дисертаційній роботі використано наступні методи дослідження: клініко-епідеміологічний, клініко-неврологічний, клінічне анкетування: оціночні шкали моторної функції РС (розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації, тест ходьби на 25 футів, тест з кілочками та дев'ятьма отворами), визначення ступеня тривоги (шкала тривоги Спілбергера-Ханіна), шкала депресії (шкала депресії Бека), шкала оцінки втоми, оцінка ступеню больового синдрому (шкали ВАШ, MIDAS, коротка форма опитувальника Мак-Гілла), когнітивне тестування (тест на зіставлення символів та цифр), інструментальний та нейрофізіологічний (парна транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС)), аналітико-статистичні методи. Наукові положення та висновки наведені в дисертаційній роботі обґрунтовані, достовірні, впливають із поставлених завдань та отриманих результатів дослідження. Статистичний аналіз проводився за допомогою сучасних методів дескриптивної статистики, аналізу порівняння, кореляційного та регресивного аналізів з використанням відповідного програмного забезпечення. Все вище зазначене дозволило автору досягти мети дослідження і повністю вирішити поставлені задачі.

Усі наукові публікації здобувача – статті у фахових наукових журналах, публікації а матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

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

Отримані здобувачем наукові результати дослідження, основні положення та висновки дисертації містять наукову новизну. Дисертант доповнила наукові дані щодо поширеності та структури коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з РС в залежності від типу перебігу основного захворювання, також було уточнено дані щодо впливу такої коморбідності на рухову функцію пацієнтів з РС та на бал по шкалі EDSS. Автором було вивчено характеристики когнітивної та моторної функції у пацієнтів з розсіяним склерозом при різних типах коморбідного первинного головного болю. Також було уточнено характер психоемоційних порушень у обстежених пацієнтів та визначено вплив рівня втоми на виконання моторного тестування з урахуванням коморбідності. Дисертант Андрієвська М.І. вперше проаналізувала процеси збудливості кори у пацієнтів з РС при використанні методики парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС). Вперше виконано профільний аналіз та аналіз варіативності показників збудливості кори у пацієнтів з РС та їх порівняння в залежності від присутності коморбідного первинного ГБ. Вперше проведено аналіз взаємозв'язку між показниками інтракортикального інгібування та фасилітації в залежності від типу перебігу РС, балу за шкалою EDSS, виду первинного ГБ. Запропоновано протокол проведення парної ТМС для ранньої діагностики порушень збудливості кори головного мозку серед різних типів перебігу РС з профільним порівняльним аналізом варіативності показників збудливості кори у хворих на РС в залежності від наявності коморбідного первинного ГБ. Андрієвською М.І. вперше вивчено взаємозв'язок між

показниками інтракортикального інгібування та фасилітації в залежності від типу перебігу РС, балу за шкалою EDSS, типу первинного головного болю. Здобувачкою було вперше запропоновано протокол проведення парної ТМС з метою ранньої діагностики порушень збудливості кори головного мозку у пацієнтів з різними типами перебігу РС.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені у 8-ми наукових публікаціях, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях України, в яких опубліковані основні результати дисертації, 1 стаття, в якій додатково відображено результати наукової роботи, опублікована у науковому фаховому виданні України, 3 тези – у матеріалах наукових міжнародних і національних конференцій та конгресів.

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

Дисертаційна робота має чітку концепцію з метою обґрунтування якої аспірантом обстежено достатню кількість (130) пацієнтів з РС. Значущість та релевантність результатів, які отримано в ході роботи підтверджено з використанням надійних сучасних інформативних методів статистики. Дисертаційне дослідження Андрієвської М.І. побудовано методологічно правильно, усі наукові положення й висновки дисертації цілком обґрунтовані, сформульовані чітко та впливають із змісту роботи. Кожне нове положення знайшло логічне, наукове обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації.

Таким чином, достовірність даних дисертаційного дослідження підтверджена значним обсягом спостережень, використанням сучасних методів обстеження пацієнтів та надійних інформативних методів статистичної обробки отриманих результатів.

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

Впродовж виконання поставленого наукового завдання здобувачка у повній мірі та на високому рівні оволоділа методологією наукової діяльності. Дисертантка провела поглиблений патентно-інформаційний пошук, сформулювала мету і завдання дослідження, обґрунтувала та запланувала використання необхідних методів дослідження. У процесі виконання дослідження аспірантка оволоділа методиками моторного та когнітивного тестування пацієнтів з РС, шкальною оцінкою характеристик головного болю та проведенням її об'єктивного аналізу, засвоїла методику проведення нейрофізіологічного обстеження, самостійно провела діагностичну транскраніальну магнітну стимуляцію методом подвійних викликаних потенціалів з використанням електронеуроіографії, оволоділа різними методиками статистичної обробки результатів та їх інтерпретацією, а також навичками узагальнення основних положень та висновків дисертації, оформлення публікацій у фахових джерелах. Здобуті вміння дозволили здобувачці на високому науковому рівні досягти поставленої мети наукового дослідження та виконати усі поставлені завдання.

#### **6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.**

В результаті проведеного автором дослідження було отримано науково обґрунтовану інформацію щодо поширеності мігрені та головного болю напруги як коморбідного первинного головного болю у пацієнтів з різними типами перебігу розсіяного склерозу, а також було уточнено вплив первинного головного болю на прогресування захворювання та прогноз. Дисертантом було здійснено детальний аналіз показників збудливості кори головного мозку у пацієнтів з розсіяним склерозом з коморбідним первинним ГБ шляхом проведення парної транскраніальної магнітної стимуляції. Аспірантом було розроблено протокол парної ТМС з метою діагностики параметрів збудливості кори у хворих на РС з первинним головним болем, що сприятиме вдосконаленню діагностичної та лікувальної тактики при роботі з пацієнтами з РС, а також може бути використано як методологічна

база для майбутніх наукових досліджень. Результати наукового дослідження Андіївської М.І. використовуються в науковій роботі та навчальному процесі на кафедрі нервових хвороб та кафедрі неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, впроваджені в роботу неврологічного та поліклінічних відділень медичного центру товариства з обмеженою відповідальністю Медичний центр “Салютем”, що підтверджено нормативними документами.

### **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.**

Дисертація Андіївської М.І. побудована за класичним принципом у відповідності до вимог МОН України. Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю. Основний текст дисертації викладено українською мовою на 192 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, що включає 182 найменування, додатків. Робота проілюстрована 24 таблицями та 42 рисунками.

Анотація викладена українською та англійською мовами ідентично, за структурою та змістом відповідає існуючим вимогам. В анотації представлені основні результати наукового дослідження, їх наукова новизна та практична цінність, наведено ключові слова.

У «Вступі» авторка доводить актуальність теми, знайомить з метою та завданнями наукового дослідження, демонструє наукову новизну, практичне значення роботи.

**У розділі 1 «Сучасна характеристика множинного склерозу та коморбідного первинного головного болю: епідеміологія, патогенез, клінічні особливості, етапи нейрофізіологічної діагностики (аналітичний огляд літератури)»** проаналізовано 182 сучасні наукові праці та відображено сучасний стан наукової проблеми та окреслено питання, які потребують

подальшого уточнення. Автором описано різні механізми виникнення первинного головного болю у пацієнтів з РС, поширеність тривоги, депресії та втоми серед пацієнтів, а також представлено різні режими та техніки проведення ТМС. Даний розділ написаний добре і демонструє гарний аналітичний потенціал дисертанта.

У розділі 2 «**Матеріали та методи дослідження**» детально описано матеріали та методи дослідження, засвідчена відповідність дослідження біоетичним нормам, представлено дизайн дослідження з описом критеріїв включення та виключення з дослідження. Дизайн роботи включав порівняльну характеристику двох основних груп пацієнтів, яку склали пацієнти з РС з коморбідним первинним ГБ та пацієнти з РС без такого. Діагноз РС встановлювався згідно критеріїв McDonald et al. (2017), неврологічний статус оцінювали за розширеною шкалою ступеня інвалідизації EDSS, додаткова оцінка моторної функції проводилася з виконанням тесту ходьби на 25 футів (25FWT) та тесту з кілочками та дев'ятьма отворами (9HPT), оцінка когнітивної функції проводилася за тестом на зіставлення символів та цифр (SDMT). Для оцінки характеристик болю використовувалася шкала інтенсивності ВАШ, короткий опитувальник МакГілла та опитувальник MIDAS. Діагноз первинного головного болю виставлявся згідно Міжнародної класифікації головного болю ICHD, версія 3. Оцінка тривоги та депресії відбувалася з використанням опитувальника Спілбергера-Ханіна та шкали депресії Бека. Втома оцінювалася згідно опитувальника Fatigue Assessment Scale (FAS), дозвіл на використання якого було отримано дисертанткою, що підтверджено у відповідному додатку дисертації. Методику проведення парної ТМС також детально описано та проілюстровано. Загалом розділ викладено на 12 сторінках, добре проілюстровано 2 таблицями та 5 рисунками.

Розділи 3, 4, 5 даного дисертаційного дослідження присвячені аналізу власних результатів, ілюстровані таблицями, та рисунками, що покращує сприйняття інформації. Розділи закінчуються лаконічними резюме з щодо

описаних даних з акцентом на наукову новизну, посиланням на публікації автора, де відображено результати розділу.

У розділі 3 **«Аналіз впливу первинного головного болю (ГБ) на прогресування множинного склерозу (МС)»** дисертантка проаналізувала поширеність коморбідного первинного головного болю серед різних типів перебігу РС та його взаємозв'язок з моторними показниками прогресування захворювання та даними обстеження когнітивних функцій. Авторкою було виявлено, що первинний головний біль спостерігався в 56,2% обстежених пацієнтів з РС, переважно серед жінок. Дисертант зазначає, що найпоширенішим видом первинного головного болю у обстежених пацієнтів була мігрень. В розділі також висвітлено характеристики первинного головного болю в залежності від типу перебігу РС, продемонстровано негативний вплив коморбідного первинного головного болю на когнітивну та моторну функцію у хворих на розсіяний склероз. Також детально представлені кореляційні зв'язки характеристик головного болю з показниками когнітивної та рухової функції. Розділ складається з 2х підрозділів, викладений на 21 сторінці тексту.

У розділі 4 **«Особливості психологічних та соціальних характеристик у пацієнтів з множинним склерозом та коморбідним первинним головним болем»** дисертантка описує вплив та поширеність тривоги, депресії, втоми, а також роль соціальних факторів на перебіг та прогноз розсіяного склерозу. У розділі представлено порівняння між двома основними групами дослідження за кожним з показників. Було виявлено, що рівень тривоги серед пацієнтів з РС відповідав помірному з достовірною різницею між групами з та без коморбідного первинного головного болю, а рівень депресії відповідав легкому без статистично достовірної різниці між групами. Рівень втоми був достовірно більш значно вираженим у пацієнтів з коморбідним ГБ особливо при прогресуючому перебігу розсіяного склерозу в порівнянні з рецидивуючо-ремітуючим. Розділ викладено на 14 сторінках, з 2-ма



підрозділами, проілюстровано 5 таблицями та 7 рисунками, що додатково підкреслюють наочність результатів.

У розділі 5 **«Нейрофізіологічні зміни збудливості кори головного мозку у пацієнтів з множинним склерозом та коморбідним первинним головним болем»** описано результати проведення парної ТМС у пацієнтів з РС. Розділ викладено на 36 сторінках та добре проілюстровано (8 таблиць, 16 рисунків). Цей розділ є основною частиною роботи та демонструє зміни процесів збудливості кори у пацієнтів з РС та коморбідним первинним головним болем в порівнянні з хворими на РС без нього. Особливу увагу дисертантка приділяє порівнянню інтракортикального збудження та гальмування з-поміж груп відносно типів перебігу РС, видів первинного головного болю, балом за розширеною шкалою інвалідизації EDSS, когнітивним тестуванням та рівнем втоми. Автором показано статистично достовірну різницю між показниками рухового викликаного потенціалу серед пацієнтів з РРРС та ПРС. Крім того, дисертант підкреслює, що не спостерігалось статистично-достовірної різниці у показниках динаміки чи паралелізму рухового викликаного потенціалу серед групи пацієнтів з та без коморбідного первинного ГБ. Статистична достовірність знайдених ефектів зміни міжпівкульного гальмування та збудження при порівнянні груп рецидивуючо-ремітуючого та прогресуючого типів перебігу РС викликає науковий інтерес та може стати базою для подальших наукових досліджень у цьому напрямку, адже варто відмітити, що проведений аналіз оцінки збудливості кори шляхом використання парної ТМС у пацієнтів з РС є елементом наукової новизни.

**Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** представляє опис та аналіз отриманих результатів, їх вдале порівняння з даними інших авторів, що підкреслює високий фаховий рівень дисертантки. У **висновках**, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані статистично-достовірні закономірності. Рукопис завершується **додатками** до дисертаційного

дослідження, що містять перелік опублікованих дисертанткою праць, актів впровадження, дозвіл на використання шкали оцінки втоми та додаткові таблиці статистичної оцінки отриманих результатів.

#### **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Отримані результати дисертаційного дослідження продемонстрували необхідність проведення комплексного клініко-неврологічного та нейрофізіологічного обстеження пацієнтів з розсіяним склерозом з детальним опитуванням та наступною оцінкою характеристик первинного головного болю, даних психоемоційного статусу з урахуванням показників тривоги, депресії та втоми, з метою раннього виявлення коморбідності РС та різних типів первинного головного болю та можливого прогнозування перебігу основного захворювання. Автором показано доцільність об'єктивізації інтенсивності головного болю та ступеня впливу нападів на якість життя пацієнтів шляхом використання структурованих опитувальників для оцінки характеристик головного болю. З метою проведення моніторингу та прогнозування перебігу РС варто використовувати не лише EDSS, але і проведення розширеної комплексної оцінки моторного та когнітивного дефіциту. Слід зазначити, що використання методики парної ТМС сприятиме покращенню оцінки стану збудливості кори при різних типах перебігу РС та може стати індикатором переходу РППС у ВППС. Результати наукового дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять при підготовці здобувачів освіти на кафедрах неврології у закладах вищої освіти.

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

Оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Андрієвської М.І. як таку, що має високий науковий та практичний рівень, слід вказати незначні зауваження:

1. наявність окремих стилістичних та пунктуаційних помилок, подекуди різних шрифтів;

2. окремі висновки, на мою думку, слід було б подати у більш лаконічній формі

Однак, зазначені зауваження не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи, не зменшують її наукової новизни та практичної значимості. Слід відмітити, що дисертаційна робота Андрієвської Мар'яни Іванівни на тему: «Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем» виконана на сучасному методологічному рівні, дослідження проведені з використанням сучасних інформативних методик, що дозволило зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

**При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні дискусійні запитання:**

1. Яке профілактичне лікування мігрені отримували обстежені Вами пацієнти з розсіяним склерозом та коморбідною мігренню?
2. Які механізми лежать в основі виникнення мігрені у пацієнтів з розсіяним склерозом?
3. Чи проводили Ви дослідження зв'язків між розвитком мігрені у пацієнтів з РС та наявністю вогнищ ураження в певних ділянках ГМ, зокрема в стовбурі?

#### **10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

У дисертаційній роботі Андрієвської Мар'яни Іванівни не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійність виконання здобувачкою даного наукового дослідження. Текст є оригінальним, цитати коректно позначені та вказані у списку використаних джерел. Проведена комп'ютерна експертиза програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» електронного примірника дисертації Андрієвської М.І – не виявлено академічного плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікації даних. Рівень оригінальності тексту склав 94,3%.

#### **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота 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 обґрунтовані результати та положення наукового дослідження, що вирішують актуальну науково-практичну задачу ранньої клінічної діагностики та особливостей коморбідного первинного головного болю у пацієнтів з РС. Результати дисертації, основні положення та висновки мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної неврології.

За актуальністю теми роботи, обсягом виконаного дослідження, його методологічним рівнем та науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, представленими науковими результатами, 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 від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «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,  
психіатрії та фізичної реабілітації  
ПВНЗ «Київський медичний університет»  
доктор медичних наук,  
старший дослідник**

**Оксана КОПЧАК**