

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
КАЛЬБУСА Олександра Івановича, завідувача кафедри неврології
Дніпровського державного медичного університету 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 при Вінницькому національному медичному
університеті ім. М.І. Пирогова на здобуття ступеня доктора філософії у
галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

1. Ступінь актуальності обраної теми

Розсіяний склероз (або множинний склероз) (РС) — це складне аутоімунне захворювання нервової системи, яке призводить до втрати мієліну в центральній нервовій системі (ЦНС), що прогресує, викликаючи інвалідизацію. За даними сучасних наукових досліджень РС та мігрень мають подібні демографічні та епідеміологічні характеристики, зокрема, їх переважну поширеність серед жінок та молодий вік початку захворювання, що викликає інтерес до потенційного зв'язку між цими патологіями.

В останні роки поширеність головного болю серед пацієнтів з РС зростає, хоча причина цього залишається невідомою. Результати досліджень щодо чинників, що призводять до більш високої частоти головного болю при РС є суперечливими.

Актуальність дослідження Андрієвської М.І. полягає у вивченні поширеності первинного головного болю у пацієнтів з різними типами перебігу РС, його впливу на прогноз, моторну та когнітивну функції, а також у вивченні зв'язку між рівнями тривоги, депресії, втоми та змінами збудливості кори у цих

пацієнтів, що дозволить удосконалити ранню діагностику та дозволить персоніфікувати клінічне ведення зазначеної когорти пацієнтів.

З урахуванням вищезазначеного приходжу до висновку, що тема дисертаційної роботи безсумнівно є актуальною, сучасною та практично-орієнтованою.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Андрієвської М.І. 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.

Дисертантка використала наступні наукові методи для вирішення означеної мети дослідження: анамнестичний, клініко-епідеміологічний, клініко-неврологічний, клінічне анкетування: оціночні шкали моторної функції МС (EDSS, 25FWT, 9HPT), визначення ступеня тривоги (шкала тривоги Спілбергера-Ханіна), шкала депресії (шкала депресії Бека), шкала оцінки втоми (Fatigue Assessment Scale (FAS), для визначення ступеню больового синдрому (шкали ВАШ, MIDAS, коротка форма опитувальника Мак-Гілла), когнітивне тестування (шкала SDMT), інструментальний та нейрофізіологічний (ТМС, ЕНМГ, метод подвійних викликаних потенціалів), аналітико-статистичні методи (з використанням пакету програм SPSS, Microsoft Excel 2012, R-studio).

Обсяг проведених обстежень є достатнім (обстежено 130 хворих на РС) з використанням комплексу сучасних адекватних поставлених меті і завданням методів дослідження.

Вагомість, достовірність та новизна отриманих результатів підтверджується високим рівнем публікацій здобувачки – загалом Андрієвська

М.І. опублікувала 8 наукових праць, з яких 6 одноосібних, що включали 4 основні та 1 додаткову статті у фахових виданнях рекомендованих МОН України, та 3 публікації в збірниках тез доповідей наукових конференцій та конгресів. Усі дані, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і формою відповідають рукопису дисертації.

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

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

Дисертанткою доповнено наукові дані про поширеність та структуру коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з РС в залежності від типу перебігу основного захворювання. Проведений аналіз впливу такої коморбідності на моторну функцію пацієнтів з РС та на розширену шкалу інвалідизації EDSS. Досліджено особливості когнітивної та моторної функції серед різних типів коморбідного первинного головного болю у пацієнтів з РС. Досліджено особливості психоемоційних порушень за допомогою шкали Бека та опитувальника Спілбергера-Ханіна у пацієнтів з РС, а також ступеню втоми та її впливу на виконання неврологічного тестування.

Вперше проаналізовано процеси збудливості кори у пацієнтів з РС шляхом виконання парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) з оцінкою моторного порігу спокою (MT - motor threshold), базової амплітуди моторного викликаного потенціалу (АМЕР - amplitude of motor evoke potential), міжстимульного інтервалу (ISI - interstimulus interval), моторного викликаного потенціалу (МЕР - motor evoke potential), коротко-інтервальної внутрішньо-кортикальної фасилітації (SICF - short intracortical facilitation), коротко-інтервального внутрішньо-кортикального гальмування/інгібування (SICI - short intracortical inhibition).

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, розширеної шкали інвалідизації EDSS, виду первинного ГБ. Запропоновано протокол проведення парної ТМС для ранньої діагностики порушень збудливості кори головного мозку серед різних типів перебігу РС.

Враховуючи вищезазначене, наукова новизна основних положень, висновків, практичних рекомендацій дисертаційної роботи Андрієвської М.І. не викликає сумніву.

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

Дисертаційне дослідження ґрунтується на добре спланованому дизайні та достатньому клінічному матеріалі, виконано відповідно до сформульованої мети та поставлених завдань щодо її досягнення. Перш за все, авторка самостійно провела науково-патентний пошук, де вивчила та проаналізувала 182 джерела наукової вітчизняної та зарубіжної літератури по темі роботи (більшість з яких – за останні 5 років). Наукові положення, які викладені в рукописі, є науково обґрунтованими, оскільки базуються на отриманих результатах власного клінічного дослідження. Здобувачкою було обстежено 130 пацієнтів з МС на базі кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та медичного центру ТОВ «Салютем». Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні, таким чином дисертаційне дослідження виконувалося згідно положень 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.).

На основі виконаного дослідження, дисертанткою було одержано аргументовані наукові дані щодо спектру поширеності різних видів первинного головного болю серед пацієнтів з РС, а також клінічного порівняння різних типів перебігу основного захворювання, оцінки ступеню втоми, депресії та тривоги. Новітні дані було представлено при аналізі показників міжпівкульної взаємодії кори головного мозку, яку вдалося зафіксувати методом парної ТМС, де достовірно вдалося показати різницю показників збудливості кори як між різними видами головного болю, так і при різних типах перебігу РС. Статистична обробка результатів була здійснена авторкою з використанням сучасних методів параметричної та непараметричної статистики.

Отже, ступінь обґрунтованості результатів дисертаційної роботи підтверджується її чітким та сучасним дизайном з адекватними методами дослідження, достатнім обсягом вибірки, належною інтерпретацією та аналізом отриманих результатів. Висновки є аргументованими, ґрунтуються на одержаних результатах та повністю відповідають поставленим завданням та загальній меті роботи.

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

Дисертантка показала високий рівень володіння методологією наукової діяльності враховуючи ретельний підхід до планування, підготовки, виконання дисертаційного дослідження, обробки, інтерпретації та аналізу отриманих результатів. У дисертаційні робочі чітко сформульована мета, поставлені адекватні до виконання завдання. Варто відмітити високий рівень володіння методами наукового дослідження, зокрема виконанням нейрофізіологічного обстеження – парної ТМС, чітка покрокова методологія якого описана в науковій роботі. Дисертантка самостійно здійснила статистичну обробку результатів

дослідження, провела інтерпретацію та аналіз одержаних результатів, ґрунтовно узагальнила отримані дані та співставила їх з результатами інших досліджень. Дисертантка самостійно написала всі розділи дисертації, самостійно оформила дисертаційну роботу відповідно до загальноприйнятих вимог. Поставлене наукове завдання виконане здобувачкою на високому науковому та методичному рівні.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Поглиблення та доповнення наукових даних щодо поширеності коморбідного первинного головного болю, а саме мігрені та головного болю напруги, та їх впливу на прогресування та прогноз у хворих на РС покращило розуміння значення коморбідності аутоімунного захворювання та якості життя пацієнтів. Аналіз особливості збудливості кори головного мозку у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем та РС шляхом проведення парної ТМС дозволяє зрозуміти закономірності патогенетичного механізму та зв'язку двох патологій на нейрофізіологічному рівні.

Визначення ролі тривоги, депресії та втоми у хворих з РС з коморбідними первинними ГБ допомагає враховувати вплив на прогноз та якість життя пацієнтів і проводити відповідну корекцію у щоденній клінічній практиці.

Практичне значення проведеного дослідження полягає у значному покращенні та вдосконаленні діагностичних та лікувальних підходів у роботі з пацієнтами з РС, а також може бути використане як методологічна база для подальших наукових досліджень.

Результати наукового дослідження впроваджені у навчальний процес 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 відповідними нормативними документами.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертація написана літературною українською мовою та викладена на 192 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст містить 126 сторінок). Дисертація передбачала класичну структуру та включає: анотацію, вступ, аналітичний огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список використаної літератури (182 джерела, з яких 171 - латиницею, 11 - кирилицею).

У «*Вступі*» дисертації здобувачка характеризує актуальність обраного напрямку дослідження, розкриває мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, представлено дані про наукову новизну, практичне значення роботи, апробацію матеріалів дисертації на науково-практичних конференціях та конгресах, їх впровадження в практику закладів освіти та охорони здоров'я.

У «*Огляді літератури*» проведено аналіз 182 наукових джерел інформації, що свідчить про вміння дисертантки опрацьовувати наукову літературу. У огляді систематизовано дані про особливості різних типів перебігу множинного склерозу, сучасну класифікацію видів первинного головного болю та їх критеріїв, напрямки застосування ТМС як у лікувальних, так і діагностичних цілях. Аналітичний огляд літератури викладено на 19 сторінках.

У розділі «*Матеріали та методи дослідження*» авторка характеризує дизайн дослідження, обстежену клінічну групу пацієнтів, критерії включення та виключення з дослідження, надає структуровану інформацію по усіх використаних клінічних опитувальниках та аргументує свій вибір. У розділі описані використані методики статистичного аналізу даних. Деталізовано процедуру виконання ТМС, проілюстровано кроки рисунками, що покращує сприйняття інформації. Розділ викладено на 12 сторінках.

У 3-му розділі *«Аналіз впливу первинного головного болю (ГБ) на прогресування множинного склерозу (МС)»* авторка описує результати власних досліджень. Розділ складається з двох підрозділів. У розділі представлено отримані дані щодо поширеності головного болю у пацієнтів з РС в залежності від типу перебігу. Дисертантка підтверджує, що найчастіше у пацієнтів з РС зустрічалася мігрень, проте вдалося виявити особливості епідеміології в залежності від типу перебігу РС. Показана структура первинного головного болю у пацієнтів з РС.

У другому підрозділі показано кореляції первинного головного болю з моторним тестуванням, що включало оцінку верхніх кінцівок (Nine hole-Peg test - Тест з кілочками та дев'ятьма отворами) та нижніх кінцівок (Timed 25-Foot Walk - Тест ходьби на 25 футів), з Розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS), а також когнітивним тестуванням (Symbol Digit Modal Test - Тест на зіставлення символів та цифр). Вдалося знайти статистично достовірні відмінності між групами без первинного головного болю та з такою коморбідністю, а також показати відмінності у групах різних видів головного болю. Розділ викладено на 21 сторінці тексту, ілюстровано 10 таблицями та 14 рисунками, закінчується стислим резюме з важливими науковими положеннями.

Розділ написано ґрунтовно, його цікаво читати.

Розділ 4 *«Особливості психологічних та соціальних характеристик у пацієнтів з множинним склерозом та коморбідним первинним головним болем»* викладено на 14 сторінках, складається з двох підрозділів, містить 7 рисунків та 5 таблиць. Розділ описує вплив коморбідного первинного головного болю на психологічну оцінку пацієнтів з РС. Визначено, що пацієнти з РС мали середній рівень тривоги, легкий ступінь депресії та значну втому, проте дані показники змінювалися в залежності від типу перебігу РС.

Авторка описує кореляційні зв'язки між рівнем тривоги, депресії та втоми з моторними проявами та когнітивною шкалою, а також показує залежності між

тривалістю основного захворювання, віком хворих та віком дебюту РС. Розділ закінчується коротким резюме основних положень.

Розділ 5 *«Нейрофізіологічні зміни збудливості кори головного мозку у пацієнтів з множинним склерозом та коморбідним первинним головним болем»* викладено на 36 сторінках, проілюстровано 8 таблицями та 16 рисунками. У даному розділі дисертантка представляє результати нейрофізіологічного обстеження парної ТМС серед пацієнтів з РС. Для повного аналізу у цьому розділі представлено багато груп порівняння, пацієнти з РС з та без коморбідного головного болю, з рецидивуючо-ремітуючим РС та головний болем і без нього, прогресуючими типами РС з головним болем та без нього, за балом EDSS до 4.0 та більше 4.0, за показниками втоми, за результатом когнітивного тесту, група порівняння пацієнтів з мігренню та головним болем напруги. Такий розподіл дає змогу оцінити зміни міжпівкульної взаємодії при різних обставинах, враховуючи як неврологічне обстеження, так і когнітивну оцінку і оцінку втоми. Науковий інтерес мають отримані дані при оцінці прогресуючих форм РС, де виявлено ефект паралелізму, а також статистично-достовірну зміну варіативності показників між пацієнтами з рецидивуючо-ремітуючим РС та прогресуючим МС. Таким чином, проведення парної ТМС на певному етапі перебігу хвороби може в перспективі потенційно може показати трансформацію рецидивуючого перебігу у вторинно-прогресуючий. Розділ завершується коротким резюме, де підсумовано основні положення при проведенні профільного та варіативного аналізу.

Розділ цікавий, добре ілюстрований. Дисертантка демонструє аналітичні здібності.

У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* дисертанткою проведено порівняння результатів власних досліджень з вже отриманими результатами даної тематики вітчизняних та закордонних колег. Здобувачка продемонструвала власне бачення та розуміння науково-практичного завдання, запропонувала можливі шляхи застосування результатів для подальших досліджень. Основні результати роботи оформлено у 6-ти

висновках, що чітко відповідають поставленим завданням наукової роботи. Висновки є прийнятними для розуміння, окреслюють всі розділи дисертаційного дослідження в цілому та надають вичерпну картину щодо проведеного дослідження, узагальнюючи основні наукові результати та відображають всі основні наукові положення дисертаційної роботи.

Список використаних джерел представлений у відповідності до вимог МОН України, включає 182 джерела наукової літератури. У додатках відображено публікації здобувача, апробація результатів дослідження на міжнародних та вітчизняних конференціях, дозвіл на використання шкали оцінки в томи та додаткові таблиці з статистичною обробкою даних.

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

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертаційне дослідження Андрієвської Мар'яни Іванівни є практично спрямованим, що відображено у відповідних актах впровадження результатів досліджень у роботу як освітніх закладів, так і закладів охорони здоров'я. Результати, отримані в ході дисертаційного дослідження, рекомендовано до використання в практичній роботі лікарів-неврологів та можуть бути рекомендованими до подальшого впровадження в навчальний процес кафедр закладів вищої медичної освіти України.

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

Загальне враження від дисертації – позитивне. Проте під час рецензування

виникли деякі зауваження технічного характеру:

- В тексті рукопису дисертації зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні неточності;
- Розділ 3 дещо перевантажений ілюстративним матеріалом.

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

Також хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні **запитання** дискусійного характеру:

1. Як відомо, розсіяний склероз більш поширений серед жінок. Як Ви вважаєте, чи є зв'язок між статтю та поширеністю коморбідного первинного головного болю, а також його інтенсивністю у зазначеної когорти пацієнтів?

2. Якими саме принципами Ви керувались при виборі протоколу магнітної стимуляції головного мозку в пацієнтів з розсіяним склерозом?

10. Дані про відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки матеріалів дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Андрієвської Мар'яни Іванівни “Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем” програмним засобом “Strike Plagiarism” рівень оригінальності становить 94,3 %.

11. Інформація про конфлікт інтересів

Як опонент, конфлікту інтересів не маю.

ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Отже, за актуальністю тематики роботи, науковим і методичним рівнем, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, науковою новизною отриманих результатів, їх достовірністю та обґрунтованим описом, достатньою повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюдненні широкій науковій громадськості в матеріалах конференцій, конгресів і наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків, дисертаційна робота Андрієвської Мар'яни Іванівни «Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем» у повній мірі відповідає чинним вимогам, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12 січня 2017 р. та постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (зі змінами і доповненнями від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року №507), а її авторка Андрієвська Мар'яна Іванівна має необхідний рівень компетентності та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри неврології
Дніпровського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Олександр КАЛЬБУС