

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертацію Романенка Володимира Ігоровича

на тему: «Клініка, діагностика та лікування хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів з невропатичним компонентом»,

подану до спеціалізованої Вченої Ради Д 26.613.01

при національній медичній академії післядипломної освіти

імені П.Л.Шупика МОЗ України

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом

14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми дисертації

Актуальність теми дисертаційного дослідження обумовлена як широким розповсюдженням хронічних вертеброгенних больових синдромів, їх впливом на якість життя, зниження працездатності, інвалідизацію, так і складністю лікування болю в нижній частині спини. Цей факт обумовлений з одного боку етіологічною неоднорідністю, яка відображає безліч патогенетичних механізмів з розвитком ноцицептивного і невропатичного компонентів, а з іншого – ускладністю в рутинній неврологічній практиці визначення вкладу кожного з цих механізмів у клінічне оформлення захворювання при болю в спині з або без іррадіації в ногу. Залишаються невизначеними питання: чи є радикулопатія єдиним станом з невропатичним компонентом болю в спині? Чи завжди невропатичний механізм грає більш важливу роль при іррадіації болю в ногу, а ноцицептивний – при болю, обмеженому ділянкою нижньої частини спини? Який вклад вносять вегетативні, психологічні та нейрофізіологічні особливості пацієнта з хронічними вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами (ХВПКБС) у розвиток невропатичного больового синдрому? Необхідною є також розробка клінічних критеріїв і способів визначення невропатичного компоненту у пацієнтів з болем в нижній частині спини з і без іррадіації в ногу.

Отже, робота, яка має за мету підвищення точності діагностики та ефективності лікування пацієнтів, що страждають на ХВПКБС з невропатичним компонентом є актуальною, необхідною та перспективною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація виконується згідно плану наукових досліджень кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, номер держреєстрації 0111U000660.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій

Для досягнення мети, завдань, поставлених автором у дисертаційному дослідженні, та обґрунтування наукових положень дисертації автором розроблений чіткий, логічний дизайн, побудований на основі доказової медицини (матеріал, принцип формування груп, методи та аналіз результатів дослідження). Автором досліджена репрезентативна виборка досліджуваних (103 хворих, розподілених на чотири групи згідно сучасних класифікацій). Автором у дослідженні були застосовані адекватні сучасні методи дослідження: клініко-неврологічне обстеження хворих з детальним сенсорним тестуванням зон локалізації болю, використанням модифікованого тесту Шоберу, пальце-підлогової проби (ППП); оцінювання вираженості болю за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ), опитувальника DN4, короткий опитувальник болю VPI-SF, Мак-Гіловський больовий опитувальник, використані шкали порушення діяльності Роланда-Морріса, опитувальники Освестрі, Бека, тест Спілбергера у модифікації Ханіна, опитувальника якості життя EuroQOL-5D, анкети бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну, опитувальник для виявлення вегетативних порушень; електрофізіологічне дослідження з використанням методів стимуляційної електронеурографії литкового нерву та ноцицептивного флексорного рефлексу; статистичний аналіз отриманих даних.

Це дозволило автору досягти мети дослідження та повністю вирішити поставлені в роботі задачі. Кожне нове положення знайшло логічне, науково доведене обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації. Тому можна вважати результати дисертаційного дослідження обґрунтованими та достовірними. Автореферат відповідає змісту дисертації та повністю відображає суть роботи.

Наукова новизна та теоретична значимість отриманих результатів

Автором на підставі комплексного аналізу клініко-неврологічних, психологічних та нейрофізіологічного досліджень пацієнтів із хронічними вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами з невропатичним компонентом були удосконалені підходи до діагностики та підвищена ефективність патогенетично-обумовленого лікування обстеженого контингенту хворих.

Велика кількість положень автором запропоновано та доведено вперше, а саме: вперше була валідизована українська версія опитувальника DN4 та показана можливість її використання для діагностики невропатичного компоненту ХВПКБС; вперше була запропонована схема застосування валідизованої української версії опитувальника DN4 окремо для попереку і для ділянки найбільш проксимального розповсюдження болю в ногу; вперше були виявлені маркери, які найбільш точно визначають наявність невропатичного компоненту ХВПКБС; вперше було розроблене дискримінанте рівняння, яке дозволяє достовірно визначити наявність невропатичного компоненту у даного контингенту хворих, була запропонована схема діагностики та вибору методу лікування невропатичного компоненту ХВПКБС з або без іррадіації у ногу; вперше була показана ефективність застосування електронейрофізіологічної методики – ноцицептивного флексорного рефлексу, для визначення невропатичного компоненту ХВПКБС.

Основні положення роботи доповідались та обговорювались на численних неврологічних форумах державного та міжнародного рівня: на 2-й Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю

«Вейнівські читання в Україні» в м. Київ (2012 р.), Європейській осінній школі з болю EFIC у м. Клагенфурт (2012 р.), Міжнародній Ялтинській школі з болю «Особистісно-орієнтована медицина болю» у м. Ялта (2012 р.), 2-й Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Больові синдроми в медичній практиці» в м. Київ (2012 р.), 1-му Міжнародному конгресі «Особистість в медицині та охороні здоров'я: наука та творчість» у м. Дубровнік (2013 р.), 4-му Міжнародному конгресі з невропатичного болю в м. Торонто (2013 р.), Східноєвропейському конгресі з болю у м. Ялта (2013 р.), 1-му Міжнародному конгресі Міжнародного коледжу особистісно-орієнтованої медицини у м. Загреб (2013 р.), Міжнародному симпозіумі «Біль в Балтиці» у м. Таллінн (2013 р.), 6-му Конгресі Українського товариства нейронаук у м. Київ (2014 р.), 17-й Міжнародній конференції «Від патофізіології до раціональної терапії в неврології» у м. Трускавець (2015 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «PainControl: мистецтво контролювати біль» у м. Київ (2016 р.), 18-й Міжнародній конференції «Мультиmodalні підходи в неврології» у м. Трускавець (2016 р.) та ін., що свідчить про широку інформованість неврологічної спільноти щодо результатів дослідження.

Практичне значення одержаних результатів

Результати дисертаційного дослідження є підставою для оптимізації діагностики та лікування пацієнтів з хронічним вертеброгенним попереково-крижовим больовим синдромом. Клінічно апробована та науково доведена більш висока ефективність амітриптиліну по запропонованій схемі у порівнянні з ібупрофеном дозволяє запропонувати вказану схему лікування для патогенетичної редукції невропатичних ознак болю у пацієнтів з ХВПКБС.

Практичне значення результатів дослідження підтверджується широким впровадженням у лікувально-діагностичний процес: неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №4, відділення інвазивних методів дослідження та лікування Одеського обласного клінічного медичного центру м. Одеси, неврологічного відділення Обласної клінічної лікарні-Центру екстреної

медичної допомоги та медицини катастроф м. Харкова, неврологічного відділення Івано-Франківської міської лікарні №1, неврологічного відділення Рубіжанської міської лікарні, неврологічного відділення Кременського РТМО, центру невідкладної неврології Чернівецької Лікарні швидкої медичної допомоги–університетської лікарні.

Результати роботи використовуються також у науково-педагогічному процесі: на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, на кафедрі нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М. Савенка ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», на кафедрі неврології та сімейної медицини ДЗ «Луганський державний медичний університет», на кафедрі неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, на кафедрі неврології №1 Харківського національного медичного університету.

Повнота викладення результатів роботи в публікаціях

За темою дисертаційної роботи опублікована достатня кількість друкованих робіт, а саме 17 наукових праць (9 з яких – одноосібні), з них: 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК (4 – одноосібні), 1 стаття у журналі, включеному до наукометричної бази даних Scopus, 2 статті у наукових фахових виданнях іноземних держав, 2 статті у вітчизняних наукових журналах, 2 тези доповідей у матеріалах вітчизняних наукових конференцій, 2 тези доповідей у матеріалах закордонних наукових конференцій.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

Загальна характеристика роботи

Робота має традиційну структуру та включає вступ, огляд літератури, розділ з описанням матеріалу і методів дослідження, 2 розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури, який містить 209 джерел, з яких 33 кирилицею, 176 латиницею. Основний текст дисертації викладено на 138 сторінках. Робота ілюстрована 34 таблицями та 8 рисунками.

У **вступі** автор традиційно розкриває актуальність теми дослідження, формулює мету та завдання, наводить дані про зв'язок роботи з планом науково-дослідної роботи кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. У вступі також наведені дані щодо апробації результатів дисертації на наукових форумах та у публікаціях.

У розділі **першому** проведений аналітичний аналіз сучасних вітчизняних та зарубіжних публікацій, що торкаються проблеми хронічного болю, а саме ХВПКБС. Розділ складається з семи підрозділів, в яких розглянута епідеміологія, теорії, патофізіологічні механізми, клінічна картина ХВПКБС, психологічні аспекти та патофізіологічне обґрунтування використання ноцицептивного флексорного рефлексу для дослідження стану ноцицептивної та антиноцицептивної систем.

На підставі аналізу літературних джерел автором окреслюється коло невизначених питань, які лягли в основу формулювання мети та завдань даного дисертаційного дослідження.

У розділі **другому** в трьох підрозділах представлені матеріал, методи дослідження та лікування. В дослідження було включено 103 пацієнта з ХВПКБС з діагнозами люмбалгія, люмбоішіалгія, радикулопатія та 30 практично здорових випробовуваних. Всі пацієнти були обстежені амбулаторно. Автором розроблені критерії включення та виключення, згідно з якими проводився відбір хворих. Слід відзначити логічний дизайн дослідження з адекватним розподілом на групи порівняння та лікування. Для цього автор вдало використав класифікацію захворювань хребта Квебекської спеціальної комісії, яка дозволила в подальшому порівняти особливості перебігу больового синдрому при різних локалізаціях болю. В групу лікування відібрані хворі зі зниженням стану антиноцицептивної системи з вірогідним невропатичним компонентом.

Автором використані адекватні клінічні, нейрофізіологічні, психологічні методики дослідження, сучасні шкали, які дозволили автору повністю вирішити

завдання дисертаційного дослідження. Слід відзначити сучасну та адекватну статистичну обробку матеріалу дисертаційного дослідження з використанням у тому числі дисперсійного та дискримінантного аналізу, що дозволило автору розробити класифікаційну дискримінантну систему рівнянь, аналіз яких дозволяє при первинному скринінговому обстеженні хворих запідозрити невропатичний компонент болю.

Розділ **третій**, який складається з п'яти підрозділів, представляє характеристику пацієнтів, що страждають на ХВПКБС. Автором в результаті порівняння чотирьох груп пацієнтів (за класифікацією захворювань хребта) визначено достовірні відмінності в клініко-неврологічних, нейропсихологічних (особистісної тривожності, депресії), вегетативних порушеннях, розладах сну та обмеженні життєдіяльності, що дозволило відслідкувати взаємовідносини виявлених порушень з представленістю невропатичного компоненту болю у хворих з різними його локалізаціями. На відміну від цього автором не виявлено чітких закономірностей між локалізацією і розмірами гриж та інтенсивністю больового синдрому чи його локалізацією.

Цікавими виявилися також результати електронеурографії литкового нерва, які продемонстрували відсутність відмінностей в групі пацієнтів з ХВПКБС та групі практично здорових, що свідчило про інтактність периферичного нерву і було підґрунтям для проведення дослідження ноцицептивного флексорного рефлексу (НФР), при дослідженні якого автором виявлений найбільш специфічний показник щодо ідентифікації невропатичного болю у пацієнтів з ХВПКБС, а саме співвідношення ПБ/ПР. В результаті дослідження була також підтверджена валідність національної української версії опитувальника DN4 для використання у пацієнтів з ХВПКБС та розрахований пороговий рівень для визначення НеК болю на рівні 4 балів з 10.

Була показана різниця у частоті представленості невропатичного компоненту в залежності від локалізації: у 80,1% пацієнтів з дистальною іррадіацією болю (нижче коліна), у пацієнтів з більш проксимальною іррадіацією болю (вище коліна) цей показник сягав лише 44,4%. В групі

пацієнтів з класичною радикулопатією частота невропатичного болю в нозі сягала 97,6%.

Для виділення групи пацієнтів, які можуть мати невропатичний компонент болю і будуть потребувати в подальшому поглибленого обстеження на основі дискримінантного аналізу була розроблена класифікаційна дискримінантна система рівнянь, яка складається з двох функцій (F1 та F2), порівняння значень яких дозволяє виявити невропатичний компонент болю при первинному скринінговому обстеженні пацієнтів з застосуванням мінімальної кількості тестів. Дискримінантний аналіз показав, що розроблена формула для визначення невропатичного болю є ефективним діагностичним інструментом.

Розділ характеризує автора як високопрофесійного невролога, що крім того володіє нейрофізіологічними та нейропсихологічними методами дослідження та вміє узагальнювати отримані результати і робити обґрунтовані висновки.

Розділ **четвертий** присвячений результатам лікування пацієнтів з ХВПКБС, в якому автором обґрунтована та доведена більш висока ефективність амітриптиліну по запропонованій автором схемі в терапії ХВПКБС з невропатичним компонентом у порівнянні з ібупрофеном.

Підводячи підсумки у розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», автор проводить обговорення великої кількості отриманих даних, які показують, що при ХВПКБС хронічний больовий синдром поєднується з невропатичним компонентом та вираженим тривожно-депресивним синдромом, вегетативними розладами, зниженням якості життя та якості сну. Проведене дослідження уточнило клініко-психо-нейрофізіологічні характеристики хворих з різними варіантами ХВПКБС та науково обґрунтувало оптимізацію підходів до діагностики та терапії невропатичного компоненту у даного контингенту хворих.

Основні результати роботи знайшли відображення в 6 висновках, які логічно витікають з дослідження та є науково обґрунтованими. Аналіз висновків показує, що автор досяг поставленої мети і повністю вирішив задачу

роботи. Список літератури оформлений згідно існуючих бібліографічних правил.

Слід відзначити, що дисертація написана літературною українською мовою, автором продемонстроване вміння глибокого наукового аналізу, клінічного неврологічного мислення та чіткого формулювання положень дисертаційного дослідження. Ілюстрації чітко відображають результати досліджень та допомагають сприйняттю великої кількості матеріалу.

Зауваження та запитання

Принципових зауважень до роботи немає. Слід вказати на поодинокі технічні помилки та невдалі вирази, які не знижують загального позитивного враження від дисертаційного дослідження та його науково-практичного значення.

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

1. Чому для терапії невропатичного компоненту болю Ви використовували саме амітриптилін, адже на сьогодні показано, що ефективність габапентину вища, ніж амітриптиліну? Чому у якості порівняння Вами був вибраний ібопруфен, який використовується при ноцицептивному болю?

2. Як ви оцінюєте перспективи використання ноцицептивного флексорного рефлексу в рутинній неврологічній практиці, зокрема в оцінці стану пацієнтів з болем у нижній частині спини?

3. Які чинники, на Вашу думку, визначають розвиток невропатичного болю при вертеброгенних попереково-крижових синдромах, зважаючи на відсутність взаємозв'язку зі структурними ураженнями хребта?

Вказані зауваження не зменшують науково-практичного значення роботи, а питання носять дискусійний характер і свідчать про науковий інтерес та її перспективність.

Висновок про відповідність дисертації вимогам

Міністерства освіти і науки України

Дисертаційна робота Романенка Володимира Ігоровича на тему «Клініка, діагностика та лікування хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів з невропатичним компонентом», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.15 – нервові хвороби, виконана на високому методичному рівні, є завершеним науковим дослідженням, в якому вирішена нова наукова задача, яка полягає у підвищенні точності діагностики та ефективності патогенетично-обумовленого лікування пацієнтів із хронічними вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами з невропатичним компонентом, що базується на результатах комплексного клініко-неврологічного, психологічного та нейрофізіологічного досліджень.

Робота за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

Завідувач кафедрою
рефлексотерапії ХМАПО,
доктор медичних наук, професор

О.Г.Морозова