

ВІДГУК

офіційного опонента д.м.н., професора Міщенко Т.С. на дисертаційну роботу Маслової І.Г. на тему «Персоналізоване лікування хворих з болем в спині з урахуванням клініко - генетичних кореляцій» представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Біль є найбільш частою причиною, з приводу якої пацієнти звертаються за медичною допомогою. Зокрема, біль у спині різної інтенсивності в той чи інший період життя відзначають 80–100% осіб у популяції населення. Протягом року біль у спині відзначають приблизно 20% осіб у популяції з них половина - особи працездатного віку. При цьому майже у 2 рази частіше больовий синдром зустрічається в осіб, чия робота пов'язана з фізичним навантаженням. Думка про те, що біль в спині виникає тільки в літньому віці, часто помилкова. Це надзвичайно обтяжливий стан, що може вражати всі вікові категорії.

Біль у спині - це складний різнорідний медичний стан, що включає широкий спектр симптомів. Крім того, це часта причина тимчасової непрацездатності та інвалідизації, яка перевершує лише головний біль за масштабами фінансових витрат. Систематичний аналіз даних глобального тягаря хвороб 2017 року показав, що біль в спині стабільно займає перше місце серед причин непрацездатності населення багатьох країн світу.

Незважаючи на велику кількість досліджень, що присвячені проблемі болю в спині, ще багато питань, які стосуються етіології, патогенезу, діагностики залишаються дискусійними та мало вивченими. Потребує проведення подальшої розробки ефективних методів лікування та профілактики цієї патології.

Тому дисертаційна робота Маслової І.Г., яка присвячена оптимізації лікування пацієнтів з болем в спині в період загострення з використанням

персоніфікованого підходу до вибору лікарських засобів, є актуальною проблемою сучасної клінічної неврології.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає у тому, що автором на підставі використання клініко - неврологічного, нейропсихологічного, імунологічного, генетичного методів було запропоновано алгоритм індивідуального лікування хворих з болем у спині. Виявлено фактори, що найбільше впливають на інтенсивність больового синдрому, перебіг захворювання, його хронізацію та функціонування хворих.

Дисертантом вперше проаналізовано взаємозв'язок рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів плазми крові з інтенсивністю та тривалістю больового синдрому при дорсалгіях в динаміці лікування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).

Вперше вивчений та проаналізований генетичний поліморфізм генів, які забезпечують біотрансформацію НПЗЗ та зумовлюють фармакологічну відповідь на них в популяції хворих південно-східного регіону України.

На основі отриманих результатів була обґрунтована можливість персоніфікованого підходу до лікування болю в спині та попередження хронізації больового синдрому.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у тому, що дисертантом були отримані результати, які можуть бути використані в клінічній практиці з метою оптимізації діагностики та лікування пацієнтів з гострим болем в спині, у тому числі фармакорезистентних.

Проведене дослідження дає можливість рекомендувати проведення генетичного дослідження CYP2C9 для індивідуалізованого вибору найбільш ефективного та безпечного застосування НПЗЗ при болю в спині. Це дає змогу запобігти розвитку побічних явищ в лікуванні хворих з коморбідною патологією.

Показано необхідність враховувати індивідуальні соціально - демографічні, психоемоційні, імунологічні фактори та наявні коморбідні

соматичні захворювання для вибору найбільш ефективного та безпечного лікування болю в спині та попередження хронізації процесу.

Дисертація виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Персоналізоване лікування хворих з болем в спині з урахуванням клініко - генетичних кореляцій» (державний реєстраційний номер 0116U002697).

Результати дослідження впроваджені в лікувально – діагностичний процес: відділення неврології та реабілітації Медико-санітарної частини АТ «Мотор Січ» м. Запоріжжя, відділення неврології №1, відділення неврології №3 КНП "Міська лікарня №6" Запорізької міської ради м. Запоріжжя, неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №9 м. Київ, а також використовуються в науково-педагогічному процесі на кафедрі неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць (1 з яких - одноосібна), серед них: 4 наукові статті у провідних фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, що цитуються в міжнародних науково - метричних базах даних (1 - одноосібна), 1 стаття у наукових фахових виданнях іноземних держав, 1 огляд літератури, 6 тез доповідей у матеріалах вітчизняних науково - практичних конференцій.

Результати роботи були обговорені на науково-практичних конференціях.

Основний текст дисертації викладено на 126 сторінках друкованого тексту, який включає вступ, огляд літератури, розділ з описанням матеріалів та методів дослідження, один розділ з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Робота ілюстрована 14 таблицями та 24 малюнками. Список використаної літератури містить 86 джерел, з яких 10 кирилицею, 76 латиницею.

Для вирішення поставленої мети та 6 завдань дослідження дисертантом було обстежено 138 хворих із гострим болем в спині різної локалізації.

В роботі були використані сучасні та адекватні поставленим задачам методи дослідження: загально-клінічний, клініко-неврологічний, психодіагностичний, включаючи використання шкал та опитувальників для оцінки виразності емоційних порушень, лабораторний (загально-клінічні, біохімічні, імунологічні аналізи, фармакогенетичні (ПЛР)), нейровізуалізаційний (магнітно-резонансна томографія, спіральна комп'ютерна томографія); статистичний.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення виконаного дослідження, чітко формулює мету та 6 завдань роботи.

В огляді літератури представлено аналіз сучасних поглядів на проблему болі в спині. Цей розділ складається із 5 підрозділів. Його викладено на 12 сторінках машинописного тексту. В кожному підрозділі представлено аналіз літературних даних щодо впливу різних факторів на інтенсивність больового синдрому та якість життя хворих з болем в спині різної локалізації.

В першому підрозділі дисертант наводить дані літератури щодо впливу віку хворих, фізичного навантаження, паління на інтенсивність больового синдрому.

У другому підрозділі автор у стислому вигляді представила окремі літературні дані щодо впливу коморбідної патології (цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, захворювань щитоподібної залози) на частоту та інтенсивність болю в спині.

Третій та четвертий підрозділ цього розділу присвячено впливу психоемоційних, імунологічних факторів на розвиток дорсалгій.

У п'ятому підрозділі представлено аналіз літератури щодо впливу генетичних факторів на ризик розвитку больового синдрому.

У II розділі роботи представлені дані щодо матеріалу та методів дослідження хворих. Цей розділ викладено на 12 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 3 таблицями та 2 рисунками. Він складається із 2 підрозділів. В першому підрозділі представлена загальна характеристика хворих. Робота базується на даних комплексного обстеження та лікування 138 хворих з болем у спині різної локалізації, з них 82 жінки віком від 25 до 60 років та 56 чоловіків у віці від 18 до 58 років.

Хворі були поділені на 2 групи. Основну групу склали 69 пацієнтів з гострим больовим синдромом. В групу порівняння ввійшли 69 пацієнтів із загостренням хронічного больового синдрому. Локалізація больового синдрому була наступною: цервікалгія, цервікокраніалгія, цервікобрахіалгія, торакалгія, люмбалгія, люмбошіалгія.

У другому підрозділі цього розділу дисертант описує методи дослідження. Для оцінки інтенсивності больового синдрому була використана шкала ВАШ, а для виявлення нейропатичного синдрому був використаний опитувальник DN4. Психоемоційний стан хворих оцінювався за допомогою шкал: депресій Бека та тривоги Бека. Оцінка якості життя пацієнтів проводилась за допомогою опитувальника SF-36.

Визначення імунологічних маркерів запалення - рівнів прозапальних (інтерлейкін -1β , IL- 1β , інтерлейкін-6, IL-6) та протизапальних цитокінів (інтерлейкін-10, IL-10) крові проводилось методом імуноферментного аналізу.

Генетичний поліморфізм CYP2C9 визначали за допомогою полімеразно- ланцюгової реакції ДНК лейкоцитів цільної венозної крові пацієнтів.

Проводилася комп'ютерна томографія (КТ), рентгенографія та магнітно - резонансна томографія (МРТ) окремих відділів хребта.

Всі пацієнти отримували лікування – кеторолак 30мг (1 мл) внутрішньом'язово перші 2 дні, потім мелоксикам 15 мг або целекоксиб 200 мг/добу перорально – 8 днів. З метою дослідження динаміки процесу

пацієнтів після первинного огляду повторно комплексно обстежували через 10, 30 та 90 днів.

Слід відмітити, що використані методи дослідження є сучасними та адекватними поставленим завданням.

Третій розділ дисертації присвячено розробці індивідуального підходу до лікування болю в спині. Цей розділ викладено на 43 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 11 таблицями та 21 рисунками. Він складається із 5 підрозділів.

В першому та другому підрозділах представлено вплив соціально-демографічних факторів, коморбідної патології та психоемоційного стану на інтенсивність та тривалість больового синдрому у обстежених хворих. Автор виявила фактори, які статистично значуще впливають на інтенсивність больового синдрому - жіноча стать (частіше люмбоішіалгія), сидяча робота, супутня артеріальна гіпертензія, депресія, підвищений індекс маси тіла та ожиріння.

У третьому підрозділі дисертант представила вплив болю в спині на якість життя пацієнтів. Було виявлено статистично значущий зв'язок локалізації болю з якістю життя пацієнта за різними доменами опитувальника SF-36. Інтенсивність болю достовірно вища при люмбоішіалгіях та люмбалгіях. До найбільшого погіршення фізичного функціонування призводять люмбоішіалгії та люмбалгії). Найнижчі показники життєвої активності виявлені у пацієнтів з цервікокраніалгією та цервікалгією. Найнижчі показники соціального функціонування були у пацієнтів із цервікокраніалгією. Рівень ментального здоров'я найбільш знижувався також у пацієнтів із цервікокраніалгією та цервікалгією, а рольове функціонування, що обумовлене емоційним станом, зазнає найбільшого зниження при цервікалгії. Одержані результати автор підтверджує клінічним випадком.

Четвертий підрозділ роботи присвячено вивченню зв'язку імунологічного статусу з характеристиками больового синдрому та відповіддю на протизапальну терапію. Було виявлено достовірний зв'язок між

динамікою больового синдрому та рівнями прозапальних та протизапальних цитокінів. Зменшення больового синдрому за шкалою ВАШ на 10-ий день лікування корелювало із підвищеним рівнем інтерлейкіну-1 β , а також зі зменшеним індексом співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів крові IL-6/IL-10. Вперше було виявлено достовірну кореляцію довгострокових показників болю із динамікою рівнів цитокінів в крові в перші дні лікування. Кінець цього підрозділу проілюстровано клінічним випадком.

У п'ятому підрозділі показано вплив генетичного поліморфізму генів на тактику лікування. Дисертантом виявлено взаємозв'язок між генотипами CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(He369Leu) та кращою відповіддю на лікування целекоксибом зі статистично значущою достовірністю на 10-день лікування. Це свідчило про більшу ефективність препарату у пацієнтів, що мають патерн швидкої дії через повільну метаболізацію НПЗЗ, але одночасно – більший ризик побічних ефектів НПЗЗ.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором представлено основні підсумки дисертаційного дослідження.

5 висновків роботи витікають із проведеного дослідження і відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Автореферат висвітлює основні положення дисертаційної роботи.

Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Маслової І.Г., хотілось би одержати відповіді на запитання та зробити зауваження:

1. Чому для лікування хворих Ви вибрали препарати кеторолак, мелоксикам, целекоксиб?

2. Які лікарські засоби та немедикаментозні методи Ви можете порекомендувати для корекції психоемоційного стану хворих?

В якості зауваження:

1. На нашу думку перший розділ роботи викладено тільки на 12 сторінках машинописного тексту, його можна було б розширити, а підрозділи 1.1., 1.2, 1.3 об'єднати.

2. Бажано було б розширити та конкретизувати практичні рекомендації.

Поставленні запитання та зауваження не мають принципового значення.

Таким чином, дисертаційна робота Маслової І.Г. на тему «Персоналізоване лікування хворих з болем в спині з урахуванням клініко - генетичних кореляцій» є закінченим науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, новизною, методичним рівнем, практичним значенням, відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567, стосовно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Завідувач кафедри клінічної неврології,
психіатрії та наркології Харківського
національного університету ім. В.Н. Каразіна,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України



Т.С. Міщенко

*Від імені професора Міщенко Т.С. завірено
інспектор Таранчук О.М. [підпис]*