

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, доктора медичних наук, доцента,

доцента ЗВО кафедри медичної психології та психіатрії

Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Белова Олександра Олександровича

на дисертаційну роботу асистента кафедри внутрішньої медицини № 1

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Кедика Івана Олександровича

«Анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому: патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора (GDNF)», подану до захисту до спеціалізованої вченої ради ДФ 05.600.097 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, що створена відповідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова № 190 від 01.12.2023 р.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Анкілозивний спондиліт (АС) є актуальною медичною і соціальною проблемою. Це захворювання характеризується значною поширеністю (в середньому близько 1,5% популяції), при цьому у ряді сучасних досліджень визнається гіподіагностика АС. Клінічна і соціальна значущість АС зумовлена тим, що захворювання вражає осіб молодого віку (переважно чоловіків), має прогресивний перебіг і призводить до втрати або обмеження працездатності і здатності до самообслуговування. При цьому, попри активне дослідження проблеми АС у всьому світі, лікування цієї патології залишається малоефективним, що значною мірою зумовлено недостатністю відомостей про етіопатогенетичні механізми АС, про взаємозв'язок різних клінічних, біохімічних, соціально-демографічних, психосоматичних чинників у патогенезі і клінічній феноменології АС, а також значним різноманіттям форм захворювання.

В основі клінічної картини АС лежить больовий синдром. Складність корекції болю при АС значною мірою зумовлена різними механізмами його виникнення і підтримки. Однією з вагомих причин болю при АС є нейропатичний компонент, що передбачає ураження соматосенсорної системи. Сучасні дослідження довели складність патофізіологічних механізмів нейропатичного болю, які поєднують біологічні та психологічні фактори, свідченням чого є тісна асоційованість нейропатичного компоненту больового синдрому з депресією, тривогою, розладами сну та когнітивними порушеннями.

Одним з ключових трендів сучасної світової медицини є відмова від розгляду соматичної патології і психічних порушень як ізольованих сфер, і перехід до комплексного аналізу патологічних змін при тій чи іншій нозології, що передбачає врахування особливостей соматичного і психічного реагування у їх взаємозв'язках. Сьогодні не викликає сумніву, що наявність будь-якої соматичної патології спричиняє трансформації у психічній сфері, як внаслідок нозогенного впливу стресу захворювання на психіку пацієнта, так і в силу спільності патогенетичних механізмів. Аналогічні зворотні зв'язки мають місце і при психічних розладах, неодмінним супутником яких є соматична дисфункція.

У дисертаційній роботі Кедика І.О. ці фактори розглядаються комплексно, у їх взаємозв'язку і складній взаємодії. Для проблеми АС подібний комплексний підхід є особливо важливим і цінним, оскільки дозволяє визначити напрямки терапевтичного впливу як на соматичну, так і на психічну симптоматику захворювання. У цьому контексті розробка ефективних підходів до лікування АС з нейропатичним болем взагалі неможлива без планування заходів з корекції несприятливих змін у психоемоційній сфері, оскільки нейропатичний біль і афективні й когнітивні розлади підтримуються спільними патофізіологічними механізмами (зокрема, порушеннями медіаторного обігу норадреналіну, дофаміну, серотоніну, ГАМК, ендорфінів, ендогенних канабіноїдів тощо). Це робить дисертаційне дослідження Кедика І.О. особливо актуальним як у теоретичному, так і у практичному сенсі.

Важливим для теоретичного розуміння патогенезу АС та для розробки інноваційних підходів до його лікування є вивчення біохімічних предикторів терапевтичної резистентності, зокрема, гліального нейротрофічного фактора (GDNF). Останній сьогодні розглядається не лише як важливий фактор патогенезу нейропатичного болю при АС, а й як перспективний лікарський засіб, який може бути використаний для корекції больового синдрому. Проте відсутність наукових даних про особливості обігу GDNF при АС з нейропатичним болем ускладнюють його застосування при цьому захворюванні.

Одночасно з вивченням психологічних факторів при соматичній патології та психосоматичних взаємозв'язків, у сучасній медицині спостерігається активне проникнення психофармакологічної терапії до комплексного лікування соматичних захворювань. Цьому сприяє як позитивний вплив психотропних лікарських засобів на нормалізацію настрою, зменшення психічної напруги, усунення тривоги і страху, покращення когнітивного функціонування, поліпшення комплаєнсу і прихильності пацієнтів до лікування, так і патогенетична обґрунтованість їх призначення через спільність патофізіологічних механізмів соматичної і психічної патології. У дисертації Кедика І.О. наводиться обґрунтування і практичне підтвердження ефективності застосування сучасного антидепресанта венлафаксина у корекції нейропатичного болю при АС.

Таким чином, тема дисертаційного дослідження Кедика І.О. є актуальною, а саме дослідження своєчасним, важливим, комплексним, охоплює ряд важливих питань клінічної медицини, і має вагоме медичне і соціальне значення.

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Клініко-лабораторні та психологічні предиктори важкості перебігу та функціональної недостатності у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини та фіброміалгією» (№ держреєстрації 0107U003479), і «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань» (№ держреєстрації 0115U001282), у яких здобувач був співвиконавцем.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні.

Патентно-інформаційний пошук проведений дисертантом якісно, у відповідності до основних напрямків дисертаційного дослідження і ґрунтується на аналітичному опрацюванні значної кількості сучасних літературних джерел.

Формулювання мети і завдань дослідження чітке, завдання дослідження повністю відповідають меті, і дозволяють розкрити тему дисертаційного дослідження.

Використаний у дисертаційному дослідженні комплекс сучасних клінічних, соціально-демографічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних, статистико-математичних методів відповідає меті і завданням дослідження. Методи статистико-математичного аналізу даних дослідження є сучасними, адекватні характеру даних і забезпечують необхідний рівень достовірності результатів дослідження відповідно до вимог доказовості у наукових дослідженнях.

Аналітичний опис одержаних у дисертаційному дослідженні даних є грамотним, інформативним, і дозволяє розкрити основні наукові положення дисертації. Основні результати дослідження узагальнено і відображено у восьми висновках дисертації.

Наведені у дисертації наукові дані повною мірою відображені у наукових публікаціях. За результатами дисертаційного дослідження здобувачем опубліковано 6 статей, (включаючи одну статтю у фаховому іноземному журналі, який входить до наукометричної бази Scopus, 5 статей у фахових видань відповідно до переліку МОН України) і 5 тез у матеріалах наукових конференцій та форумів різного рівня. Результати дисертаційного дослідження оприлюднені на 7 науково-практичних конференціях.

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

Наукова новизна одержаних результатів полягає у значному розширенні наукових даних про клініко-феноменологічні особливості АС з нейропатичним

компонентом больового синдрому, визначенні патогенетичної ролі GDNF при AC та зв'язку рівнів GDNF з клінічними і психологічними чинниками, визначенні поширеності нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на AC з урахуванням гендерного та вікового фактору; встановленні патогенетичної ролі GDNF як чинника формування нейропатичного компонента больового синдрому; даній здобувачем з позицій системного підходу комплексній клінічній характеристиці перебігу AC з нейропатичним компонентом больового синдрому та визначенні зв'язку нейропатичного болю з активністю процесу, рентгенологічною стадією, маніфестацією та перебігом захворювання; вперше проведеному перекладі, валідизації та транскультуральній адаптації україномовної версії опитувальника StEP; вперше з'ясованому діагностичному та прогностичному значенні GDNF у хворих на AC з нейропатичним компонентом больового синдрому; комплексній характеристиці психоемоційного реагування та патохарактерологічних змін у пацієнтів з AC з наявністю та відсутністю нейропатичного болю; визначенні особливостей якості життя та соціального функціонування пацієнтів з нейропатичним болем при AC; визначенні клінічних та біохімічних предикторів ефективності лікування хворих на AC з нейропатичним компонентом больового синдрому залежно від рівня GDNF в крові.

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

Результати дисертаційної роботи ґрунтуються на достатній кількості спостережень, що забезпечує належну кількісну та якісну репрезентативність вибірки.

Використані у дослідження методи клінічної оцінки проявів AC з наявністю та відсутністю нейропатичного компоненту больового синдрому, наявності та виразності нейропатичного болю (опитувальники LANSS, DN4 та StEP), активності процесу (BASDAI, ASDAS-ESR), функціональної здатності хворих (BASFI, BASMI), стану здоров'я пацієнтів (шкали ASAS-HI, ASAS-EF, BAS-G 7 діб, 6 місяців та середній, HAQ), а також психодіагностичні методи (шкала депресії The Zung Self-Rating Depression Scale, шкали особистісної та

реактивної тривожності С. Spilberger та тест MMSE) і методи оцінки якості життя (шкали ASQoL та I. Mezzich et al.) є валідними, надійними, і широко використовуються у наукових дослідженнях та у практиці охорони здоров'я.

Інструментальні методи (рентгенографія крижо-клубових з'єднань, шийного, грудного та поперекового відділів хребта) та рутинні методи дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ЕКГ), дані яких використано у дослідженні, виконано кваліфікованими фахівцями за затвердженою методикою.

Вміст GDNF у плазмі крові визначено у сертифікованій лабораторії з використанням спеціального набору для імуноферментного аналізу виробництва фірми Elabscience, США).

Застосовані автором складні методи статистико-математичного аналізу з використанням сучасного програмного забезпечення дозволяють зробити висновок про достатню обґрунтованість і достовірність одержаних у дослідженні результатів.

Наукові положення, викладені у дисертації, її узагальнення та висновки логічно впливають з результатів аналізу одержаних даних і відображують принципові положення проведеного дослідження, що виносяться на захист.

Висновки дисертаційного дослідження детально обґрунтовані та повністю відповідають завданням дослідження і одержаним результатам.

Аналітичний огляд літератури з наукової проблеми містить значну кількість джерел (всього 395, з них 384 іноземних), що дозволяє автору достатньою мірою висвітлити сучасний стан проблеми, визначити невирішені і спірні питання, дані з яких є неповними або суперечливими, і обґрунтувати доцільність власного дослідження.

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

Метою дисертаційної роботи було підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому на основі встановлення патогенетичної ролі GDNF, клінічних особливостей перебігу захворювання, предикторів резистентності до

фармакотерапії та включення до комплексу лікування венлафаксину. Відповідно до визначеної мети сформульовано вісім чітко окреслених завдань, що відповідають їй.

Аналіз дисертації дозволяє стверджувати що мета дослідження автором досягнута, а завдання повністю виконані.

Дисертаційна робота є повністю завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними автором метою і завданнями.

Усі наукові положення дисертації підкріплені аналізом відповідних даних, і логічно, послідовно, чітко та структуровано викладені у тексті дисертації.

У дослідженні вірно обрані методологічні та методичні підходи, витримано належну послідовність наукового пошуку з адекватним порівняльним аналізом отриманих даних.

Отримані результати наукового дослідження слід вважати достовірними, і такими, що не викликають сумнівів.

Ретельне виконання дисертаційного дослідження, глибокий аналіз значного обсягу сучасної наукової літератури з проблеми, належне представлення одержаних результатів, достовірність і обґрунтованість висновків дисертації свідчать про високий загальний рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння Кедиком І.О. методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичним значенням результатів дисертаційного дослідження І.О. Кедика є розширення і поглиблення теоретичних знань щодо патогенетичних механізмів і клінічної феноменології нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС, визначення предикторів резистентності до терапії, а також здійснення автором комплексної оцінки наявності і впливу нейропатичного болю при АС, та визначення шляхів його корекції.

Практичне значення одержаних у дисертаційному дослідженні результатів полягає у розробці удосконалених підходів до діагностики та лікування АС з нейропатичним компонентом больового синдрому з урахуванням клінічних та

біохімічних предикторів; встановленні клінічних та лабораторних предикторів резистентності до лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому; запропонованій автором моделі клініко-патогенетичної ролі GDNF у механізмах формування нейропатичного болю у хворих на АС, що дало можливість покращити й персоніфікувати підходи до прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування залежно від нейропатичного компонента больового синдрому; впровадженні в клінічну практику україномовної версії опитувальника StEP, що збільшує ефективність виявлення нейропатичного болю у хворих на АС і дозволяє провадити персоніфіковану корекцію лікувально-реабілітаційних заходів при АС; науковому обґрунтуванні, розробленні і впровадженні у практику охорони здоров'я удосконаленої схеми комплексної діагностики та лікування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС; додатковому введенні до схеми лікування хворих з АС та нейропатичним компонентом больового синдрому венлафаксину, що дозволило суттєво підвищити ефективність лікування хворих за критеріями ASAS, зменшити виразність депресивних та тривожних проявів, а також підвищити якість життя хворих.

Результати дисертаційного дослідження використовуються у практиці фахівців Інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, та при підготовці здобувачів вищої медичної освіти у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова та Івано-Франківському національному медичному університеті.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження Кедика І.О. рекомендуються до подальшого впровадження у навчальний процес підготовки здобувачів вищої медичної освіти та післядипломної медичної освіти, а також до використання у практичній діяльності лікарів-ревматологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів-психологів та лікарів-психіатрів профільних лікувально-діагностичних закладів.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації (програма StrikePlagiarism» та ретельний аналіз тексту роботи), не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації чи фабрикації результатів дослідження, інших ознак порушення академічної доброчесності у дисертаційній роботі та у наукових публікаціях Кедика Івана Олександровича на тему: «Анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому: патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора (GDNF)».

Рівень оригінальності тексту склав 96,09%.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота **Кедика Івана Олександровича** на тему: **«Анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому: патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора (GDNF)»** на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійним науковим дослідженням, завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною особисто здобувачем, у якій міститься теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення актуальної наукової задачі щодо підвищення ефективності діагностики та лікування анкілозивного спондиліту з нейропатичним компонентом больового синдрому на основі встановлення патогенетичної ролі гліального нейротрофічного фактора, клінічних особливостей перебігу захворювання, предикторів резистентності до фармакотерапії, та включення до комплексу лікування венлафаксину. Отримані здобувачем наукові дані обґрунтовані достатньою кількістю спостережень та належними результатами статистико-математичного аналізу.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною цінністю отриманих даних, рівнем оприлюднення та впровадження результатів дослідження, а також за оформленням дисертація відповідає 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 року та наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор **Кедик Іван Олександрович** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Р е ц е н з е н т

Доцент ЗВО кафедри

медичної психології та психіатрії

Вінницького національного

медичного університету

ім. М.І. Пирогова МОЗ України,

доктор медичних наук, доцент



О.О. Белов

Підпис	<i>Белова О.О.</i>
завіряю	
<i>Ольга Олександрівна</i>	відділу кадрів
	Вінницького національного
	медичного університету
	ім. М. І. Пирогова
<i>Ольга Олександрівна</i>)
« 15 »	січня 2024 р.