

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**на дисертаційну роботу Кедика Івана Олександровича на тему:
«Анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового
синдрому: патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора
(GDNF)», подану для захисту на здобуття ступеня доктора філософії галузі
знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю
222 «Медицина» 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. Проблема анкілозивного спондиліту (АС) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної ревматології, що визначається значним поширеннями цього захворювання, ураженням переважно чоловіків працездатного віку, прогресуючим перебігом з потенційною інвалідизацією та істотним погіршенням якості життя хворих.

При цьому діагностика і лікування АС на сучасному етапі є недостатньо ефективними, що пов'язують зі значною варіабельністю клінічної картини захворювання, складністю і багатофакторністю етіопатогенетичних механізмів АС, складністю діагностики на ранніх етапах, а також відсутністю етіотропної терапії при недостатній ефективності існуючих схем лікування.

Ключовим клінічним проявом АС є больовий синдром, що визначає загальний стан здоров'я і функціонування пацієнта, якість його життя та працездатність. У генезі хронічного болю при АС, згідно сучасних наукових даних, важливу роль відіграє нейропатичний компонент, що вимагає особливих підходів до діагностики та лікування. Недостатня вивченість нейропатичного компоненту больового синдрому при АС утруднює діагностику і знижує якість

лікування АС. Вивчення клініко-феноменологічних аспектів нейропатичного болю при АС та його зв'язків з клінічними, біохімічними і психосоціальними чинниками має важливе теоретичне і практичне значення, а одержані дані можуть стати підґрунтям для розробки персоніфікованих лікувальних заходів, що підвищують ефективність терапії АС.

Патогенетичні механізми АС залишаються недостатньо вивченими, що актуалізує дослідження різних аспектів патогенезу захворювання, включаючи біохімічні. У цьому зв'язку вивчення гліального нейротрофічного фактора (GDNF) поглиблює розуміння патогенезу больового синдрому включно з нейропатичним болем та відкриває нові перспективи у розробці ефективних методів лікування і реабілітації при АС.

У комплексній терапії захворювань з больовим синдромом успішно застосовуються сучасні антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН), які зменшують виразність болю, послаблюють неприємні соматичні відчуття і усувають асоційовані з хронічним болем депресивні і тривожні прояви. При цьому науково обґрунтована оцінка ефективності застосування СІЗЗСН у комплексній терапії АС з нейропатичним компонентом больового синдрому наразі не проводилася, що гальмує впровадження цього цінного засобу лікування у клінічну практику.

Виходячи з цього, дисертаційне дослідження І.О. Кедика є актуальним, своєчасним, має вагоме теоретичне і практичне значення.

Мета дослідження – 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 – сформульована чітко, у відповідності до теми роботи. Відповідно до теми автором сформульовано вісім завдань, які логічно підпорядковані меті роботи.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу було виконано в рамках плану наукових досліджень 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), автор є співвиконавцем зазначених тем.

3. Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій.

Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Текст дисертації викладений на 273 сторінках друкованого тексту (198 сторінок основного тексту). Дисертація складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, восьми розділів: розділу 1 з критичного огляду літератури; розділу 2, що описує дизайн дослідження, характеристику обстежених пацієнтів та методи дослідження, шести розділів власних досліджень; аналізу та узагальнення результатів дослідження; висновків; практичних рекомендацій; списку використаних джерел та додатків.

Бібліографічний покажчик містить 395 джерел, переважна більшість з яких є англomовними публікаціями за останні 5 років. Використана при підготовці дисертації наукова література є сучасною, відповідає темі дослідження, і обґрунтовує актуальність обраної тематики.

Дисертаційна робота ілюстрована 62 рисунками та 63 таблицями. Рисунки і таблиці дозволяють повно і наочно розкрити зміст наукових результатів, відповідають тексту дисертації та вимогам до оформлення ілюстративного матеріалу.

Назва роботи відповідає її змісту. Дисертація оформлена у вигляді рукопису державною мовою.

У вступі автор висвітлює актуальність обраної теми, зазначає мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, дані щодо апробації результатів дослідження. Вступ написаний чітко та лаконічно. Мета і задачі дослідження сформульовані чітко, завдання відповідають меті і розкривають її. У вступі також наведено інформацію щодо особистого внеску дисертанта у дослідження та у наукові праці, опубліковані ним у співавторстві.

Розділ 1 складається з чотирьох підрозділів, які є чітко структурованими та пов'язаними логічно і змістовно. У підрозділі 1.1 дисертант проаналізував епідеміологію, клінічне і соціальне значення АС, сучасні дані про етіопатогенетичні механізми та клінічну феноменологію АС. У підрозділі 1.2 наведено ґрунтовний аналіз літературних джерел щодо нейропатичного болю при АС. Підрозділ 1.3 присвячений сучасним відомостям про GDNF та його ролі у регуляції нейропатичного болю. У підрозділі 1.4. наведено дані щодо сучасних підходів до лікування АС.

Критичний огляд сучасної наукової літератури з проблеми, наведений у 1 розділі, дозволив автору обґрунтувати доцільність власного дослідження, його актуальність, та окреслити коло невирішених проблем. Висновки дисертанта до розділу 1 є змістовними і обґрунтованими, підкреслюють актуальність досліджуваної теми, та логічно підводять до необхідності власного дослідження.

У цілому перший розділ не викликає істотних зауважень.

Розділ 2 складається з трьох підрозділів та присвячений дизайну, контингенту і методам дослідження. Розділ написаний із дотриманням всіх норм. Дисертантом докладно описані дизайн та етапи дисертаційного дослідження з описом груп та їх характеристикою.

Кількість пацієнтів, включених автором у дослідження, достатня для забезпечення належної кількісної та якісної репрезентативності дослідження.

Дослідження було схвалено біоетичною комісією Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Дисертантом детально описані використані у дослідженні методи дослідження: клінічні, біохімічні, лабораторні та психодіагностичні. Методи дослідження повністю відповідають меті і завданням дослідження.

Застосовані автором методи статистико-математичного аналізу адекватні завданням дослідження і дозволяють зробити висновок про достатню достовірність і обґрунтованість наведених автором наукових результатів.

Загалом даний розділ не викликає зауважень.

Розділ 3 складається з шести підрозділів і присвячений результатам аналізу клініко-феноменологічних особливостей хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому. Автором було встановлено поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС, а також оцінено виразність болю за даними оціночних шкал.

Дисертантом були встановлені відмінності у клінічній феноменології, активності запального процесу, функціональній здатності пацієнтів, психоемоційній сфері та якості життя у хворих на АС з наявністю та відсутністю нейропатичного болю, що дозволило йому зробити висновок про важливу роль нейропатичного компонента больового синдрому у перебігу АС і визначити напрямки корекції існуючих схем лікування АС.

У цілому третій розділ не викликає зауважень.

Розділ 4 складається з двох підрозділів і описує виконану дисертантом процедуру валідації і транскультуральної адаптації опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP). У розділі наведено детальну інформацію щодо процедури адаптації та валідації україномовної версії опитувальника StEP, перекладу опитувальника, контингенту пацієнтів, на якому проводилася процедура адаптації, дані про використані методи статистико-математичного аналізу і стандартизованої оцінки болю за StEP, а також ґрунтовно проаналізовано результати валідації і транскультуральної адаптації опитувальника StEP. Проведена автором валідація і транскультуральна адаптація опитувальника StEP є важливим внеском у покращення діагностики

нейропатичного компоненту больового синдрому у хворих на АС, і безсумнівно підвищує наукову і практичну цінність дисертаційного дослідження.

У цілому даний розділ не викликає істотних зауважень.

П'ятий розділ містить цінну інформацію щодо рівнів гліального нейротрофічного фактора (GDNF) у хворих на АС залежно від нейропатичного компоненту больового синдрому. Автором визначено вміст GDNF у плазмі крові хворих на АС в цілому, а також у хворих з наявністю та відсутністю нейропатичного болю, а також визначено кореляційні зв'язки GDNF з показниками виразності нейропатичного болю, активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнта, якості життя, показниками депресії і тривоги. Виявлені закономірності вносять важливий внесок у наукове розуміння ролі GDNF у патогенетичних механізмах АС з наявністю та відсутністю нейропатичного болю, і створюють підґрунтя для подальшої розробки інноваційних підходів у лікуванні АС з нейропатичним больовим синдромом.

Загалом істотних зауважень до даного розділу немає.

Шостий розділ присвячений аналізу психоемоційної сфери у хворих на АС у контексті нейропатичного компоненту больового синдрому. Використаний автором комплекс валідних і надійних психодіагностичних методик дозволив автору встановити важливі особливості психоемоційного реагування і когнітивного функціонування хворих на АС з наявністю та відсутністю нейропатичного болю. Одержані дані щодо наявності у хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому ознак депресивних та тривожних розладів дали автору можливість додатково обґрунтувати доцільність застосування венлафаксину.

У цілому суттєвих зауважень до даного розділу немає.

Сьомий розділ містить дані щодо якості життя і соціального функціонування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому. Автором переконливо доведено негативний вплив нейропатичного

болю на якість життя хворих на АС, і визначено кореляційні зв'язки між активністю АС, показниками функціональних розладів, маркерами нейропатичного больового синдрому та якістю життя хворих.

У цілому даний розділ не викликає істотних зауважень.

У восьмому розділі наведено дані щодо запропонованого автором удосконалення існуючих схем лікування АС за наявності нейропатичного компонента больового синдрому шляхом введення до комплексу лікування венлафаксину в рекомендованих терапевтичних дозах. Важливим є рекомендована автором індивідуальна схема дозування венлафаксину з використанням в якості критерію клінічної ефективності щодо депресивних, тривожних та больових проявів, що дає можливість максимізувати терапевтичний ефект при мінімізації побічних ефектів. Слід відмітити, що автор використав для оцінки ефективності лікування валідні інструменти, рекомендовані міжнародною асоціацією спондилоартритів та американською колегією ревматологів – критерії ASAS20 та ASAS40, що робить отримані результати досить переконливими.

Загалом істотних зауважень до даного розділу немає.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження містить критичний аналіз одержаних у дисертаційному дослідженні даних і порівняння їх з даними наявних публікацій, що дозволяє автору окреслити власні досягнення і визначити місце результатів дисертаційного дослідження в системі наукових уявлень про патогенетичні механізми, клінічну маніфестацію та підходи до лікування АС з нейропатичним компонентом больового синдрому.

Висновки у кількості восьми є обґрунтованими, достовірними, логічно впливають із отриманих у дисертаційному дослідженні результатів, повністю відповідають його завданням, і адекватно презентують узагальнення основного змісту дослідження.

Практичні рекомендації у кількості чотирьох визначають можливості реалізації результатів дисертаційного дослідження у практиці охорони здоров'я.

Список використаних джерел у цілому коректно сформовано цитованими у тексті публікаціями. Оформлення списку відповідає встановленим вимогам.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в опублікованих дисертантом наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 6 статей (1 одноосібна), з яких – 1 у іноземному спеціалізованому фаховому виданні, яке індексується у наукометричній базі Scopus, 5 – у фахових наукових виданнях України, і 5 тез у матеріалах наукових конференцій міжнародного та загальнодержавного рівня.

Основні наукові результати були презентовані та апробовані дисертантом на численних наукових конференціях, в тому числі закордонних.

4. Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість. Наукова новизна отриманих дисертантом результатів роботи є суттєвою.

Вперше визначено поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС з урахуванням гендерного та вікового факторів; встановлено патогенетичну роль GDNF як чинника формування нейропатичного компонента больового синдрому; дано комплексну клінічну характеристику перебігу АС з нейропатичним компонентом больового синдрому та визначено зв'язок нейропатичного болю з активністю процесу, рентгенологічною стадією, маніфестацією та перебігом захворювання; проведено переклад, валідизацію та транскультуральну адаптацію україномовної версії опитувальника StEP; з'ясовано діагностичне та прогностичне значення GDNF у хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому; дана комплексна характеристика психоемоційного реагування та патохарактерологічних змін у пацієнтів з АС з наявністю та відсутністю нейропатичного компонента больового синдрому; визначено особливості якості життя та соціального

функціонування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС; визначено клінічні та біохімічні предиктори ефективності лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому залежно від рівня GDNF в крові.

5. Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Дизайн дисертаційного дослідження сформований дисертантом відповідно до визнаної наукової методології. Дисертаційна робота ґрунтується на достатній кількості клінічних спостережень, досліджувані групи були сформовані вірно.

Для виконання сформованих завдань дисертаційного дослідження дисертантом були застосовані сучасні методи діагностики. Дисертантом були використані адекватні до поставленої мети та сформованих задач методи статистичного аналізу, всі представлені результати дослідження відповідали високому рівню достовірності. Достовірність отриманих наукових даних та сформульованих положень в дисертаційній роботі не викликає сумніву.

6. Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих у дисертаційному дослідженні даних дисертантом запропоновано та впроваджено у практику удосконалені підходи до діагностики та лікувальних заходів при АС з нейропатичним компонентом болю з урахуванням клінічних та біохімічних предикторів; встановлені клінічні та лабораторні предиктори резистентності до лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому; запропоновано модель клініко-патогенетичної ролі гліального нейтрофічного фактора (GDNF) в механізмах формування нейропатичного болю у хворих на АС, що дозволило покращити і персоніфікувати підходи до прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування залежно від нейропатичного компонента больового синдрому. Впровадження в клінічну практику україномовної версії опитувальника STEP дає можливість збільшити ефективність виявлення нейропатичного болю у хворих на АС, і дозволяє провадити персоніфіковану

корекцію лікувально-реабілітаційних заходів при АС. Грунтуючись на даних дослідження, автором науково обґрунтовано, розроблено і впроваджено у практику охорони здоров'я удосконалену схему комплексної діагностики та лікування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС.

Практичні рекомендації, розроблені дисертантом за результатами дослідження, використовуються у практиці фахівців КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», Інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та Івано-Франківського національного медичного університету, про що складено відповідні акти.

Таким чином, впровадження результатів дисертації в практику охорони здоров'я дозволяє підвищити ефективність діагностики та лікування АС з нейропатичним компонентом больового синдрому.

7. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

8. Зауваження щодо змісту та оформлення дисертацій, матеріалів наукової дискусії. За результатами аналізу дисертаційної роботи істотних зауважень до змісту немає. Наявні у тексті окремі стилістичні неточності та описки не мають принципового характеру і не впливають на наукові результати, викладені у дисертації, не знижують наукової цінності і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

У порядку наукової дискусії дисертанту пропонується надати відповіді **на наступні питання:**

1. Який патогенетичний механізм пов'язує зростання нейтрофічного фактора (GDNF) в сироватці крові хворих на АС та виникнення нейропатичного компоненту болю?
2. Чи бралась до уваги в дослідженні оцінка ноцицептивного болю, якщо так, то за якими шкалами, та, чи ці оцінки завжди корелювали з нейропатичним болем?
3. Яка частина пацієнтів з тих, кому призначався венлафаксин мали депресивні розлади та підвищену особисту тривожність?
4. Чи призначалося лікування особистої тривожності та депресивних розладів таким пацієнтам, якщо так - то якими спеціалістами робилися призначення, та як це впливало на призначення венлафаксину?

Усі запитання носять дискусійний характер і не применшують позитивну оцінку від роботи в цілому.

У цілому, ознайомившись з дисертацією, можна стверджувати, що наукові положення і висновки, які виносяться на захист, підсумовують проведені автором дослідження, відповідають меті роботи та поставленим завданням. Принципових зауважень до дисертації немає, а висловлені зауваження, питання та рекомендації не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації і носять дискусійний або уточнювальний характер.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кедика Івана Олександровича на тему: «Анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому: патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора (GDNF)», подана на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є цілісною та завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має вагому наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Дисертантом досягнуто мету дослідження, виконано всі задачі дослідження та зроблено відповідні висновки.

Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове практичне вирішення актуальної задачі сучасної ревматології щодо підвищення ефективності діагностики та лікування анкілозивного спондиліту з нейропатичним компонентом больового синдрому на основі встановлення патогенетичної ролі GDNF, клінічних особливостей перебігу захворювання, маркерів центральної сенситизації та предикторів резистентності до фармакотерапії. Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Кедика Івана Олександровича «Анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому: патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора (GDNF)» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 (зі змінами).

Кедик Іван Олександрович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Ректор ЗВО Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця,
член-кореспондент НАМН України,
Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор

Юрій КУЧИН