

## **Відгук офіційного опонента**

*на дисертаційну роботу Кедика Івана Олександровича «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, створеної згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова № 190 від 01.12.2023 року*

Серед найбільш важливих проблем сучасної ревматології особливе місце належить анкілозивному спондиліту (АС). АС характеризується хронічним невинно прогресуючим перебігом, глибоким ураженням хребта та сакроілеальних з'єднань, а також внутрішніх органів. Захворювання негативно впливає на якість життя хворих, спричиняє розвиток депресивних і тривожних реакцій, а також скорочує тривалість життя пацієнтів. Поширеність АС є доволі високою (близько 1%), причому значна частина випадків АС не діагностується вчасно, що призводить до більш важкого перебігу, значної інвалідизації та погіршення функціонального стану хворих.

В основі клінічної картини АС лежить больовий синдром, який у більшості пацієнтів пов'язаний з центральною сенситизацією і має виражений нейропатичний компонент. Це визначає необхідність вивчення особливостей нейропатичного компонента больового синдрому при АС, комплексної оцінки стану пацієнта, включаючи психоемоційне реагування, а також пошуку засобів контролю нейропатичного болю у комплексній терапії АС.

Біохімічна складова патогенезу АС досі є однією з найменш вивчених, що гальмує розвиток єдиної наукової концепції АС та розробку ефективних терапевтичних і реабілітаційних підходів. Останніми роками у провідних країнах світу активізувалися дослідження нейротрофічних факторів, зокрема, гліального нейротрофічного фактора (GDNF), що вважається важливим чинником регуляції

болю і розглядається як перспективний засіб контролю больового синдрому, у тому числі й нейропатичного генезу. При цьому особливості метаболізму GDNF при АС у контексті нейропатичного компоненту больового синдрому практично не вивчені, що актуалізує дане дослідження і надає цінність його результатам.

Ефективність лікування АС сьогодні є недостатньою, що зумовлює необхідність пошуку шляхів удосконалення існуючих методів терапії, насамперед, збільшення ефективності контролю больового синдрому, яким визначається суб'єктивна важкість захворювання, якість життя та соціального функціонування хворих. Серед засобів, що можуть бути ефективними у даному напрямку, особливе місце належить антидепресантам з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН), які справляють комплексний терапевтичний ефект щодо негативних змін у психоемоційній сфері, а також сприяють зменшенню виразності больового синдрому. Однак, дані щодо ефективності СІЗЗСН у корекції нейропатичного болю при АС відсутні, немає також обґрунтованої інформації щодо комплексного впливу цих засобів на клінічні прояви і патодинаміку при АС.

Таким чином, вивчення патогенетичних механізмів АС, ролі GDNF у патогенезі, клінічних проявів, активності захворювання, функціональної здатності, стану психоемоційної сфери та якості життя хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому у порівняльному аспекті, яким присвячене дисертаційне дослідження Кедика І.О., є актуальними, важливими і своєчасними завданнями сучасної ревматологічної науки і практики, і має важливе теоретичне і практичне значення.

**Наукова новизна** отриманих результатів полягає у тому, що:

- автором вперше визначено поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС з урахуванням гендерного та вікового факторів;
- встановлено патогенетичну роль GDNF в якості чинника формування нейропатичного компонента больового синдрому при АС;
- вперше 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;

- вперше здійснено переклад, валідизацію та транскультуральну адаптацію україномовної версії опитувальника StEP;

- вперше встановлено діагностичне та прогностичне значення GDNF у хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому;

- вперше дана комплексна характеристика стану психоемоційної сфери та реагування у пацієнтів з АС нейропатичним компонентом больового синдрому у порівняльному аспекті;

- вперше визначено особливості якості життя та соціального функціонування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому;

- вперше визначено клінічні та біохімічні предиктори ефективності лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому в залежності від рівня GDNF в крові.

**Практичне значення** отриманих результатів полягає у розробці автором удосконалених підходів до діагностики та лікування при АС з нейропатичним компонентом болю з урахуванням клінічних та біохімічних предикторів;

- у дисертаційній роботі визначені клінічні і лабораторні предиктори резистентності до лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому;

- автором запропоновано модель клініко-патогенетичної ролі GDNF у механізмах формування нейропатичного болю у хворих на АС, що дало можливість покращити прогнозування перебігу захворювання та ефективність лікування;

- впровадження в клінічну практику адаптованої і валідизованої україномовної версії опитувальника StEP дозволило збільшити ефективність діагностики нейропатичного болю у хворих на АС і здійснювати персоналізовану корекцію лікувально-реабілітаційних заходів;

- за результатами дослідження науково обґрунтовано, розроблено і впроваджено у практику охорони здоров'я удосконалені підходи до діагностики та лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС

і показано їх ефективність щодо клінічної симптоматики, психоемоційного реагування та якості життя пацієнтів.

Рекомендації, що ґрунтуються на результатах дисертаційного дослідження, використовуються у практиці фахівців КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» та Інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, а також у науково-педагогічній діяльності Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та Івано-Франківського національного медичного університету, про що представлені відповідні акти.

Дисертаційне дослідження виконано у відповідності 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).

Зміст та результати дослідження відображено в 11 наукових працях, у тому числі 6 статтях, з яких 1 у іноземному спеціалізованому фаховому виданні, яке індексується у наукометричній базі Scopus, 5 у фахових наукових виданнях України, і 5 тезах матеріалів наукових конференцій міжнародного та загальнодержавного рівня. Зазначені публікації повністю відображують зміст дисертаційного дослідження, і є ідентичними йому.

### **Загальна характеристика роботи.**

Дисертацію оформлено відповідно до вимог щодо оформлення дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Обсяг дисертаційної роботи (273 сторінки загального тексту і 198 сторінок основного тексту) відповідає вимогам до обсягу дисертацій.

Тема дисертаційного дослідження повністю адекватна паспорту спеціальності та запитам клінічної практики.

Структурно дисертація складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики обстежених хворих і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і 3 додатків. Дисертацію проілюстровано 63 таблицями і 62 рисунками. Список літератури містить 395 наукових джерел, з яких 11 українських і 384 іноземних.

У вступі наведено обґрунтування актуальності дослідження, його мету, завдання, об'єкт, предмет, і методи дослідження, відомості щодо наукової новизни, практичного значення отриманих результатів, особистого внеску автора у наукові праці, опубліковані зі співавторами, та результати впровадження даних дисертаційного дослідження у практику.

У першому розділі «Сучасний стан проблеми анкілозивного спондиліту. Роль нейропатичного болю та гліального нейротрофічного фактора в патогенетичних механізмах анкілозивного спондиліту (огляд літератури)» наведено аналітичний огляд сучасної наукової літератури з проблеми АС. Автор розділив цей розділ на чотири підрозділи, об'єднані єдиною логікою дисертаційного дослідження і присвячені його основним складовим. У першому підрозділі аналізуються сучасні наукові дані щодо епідеміології, клінічного і соціального значення, етіопатогенетичних механізмів та клінічної маніфестації АС, у другому підрозділі представлено результати аналізу сучасної літератури з проблеми нейропатичного болю при АС, у третьому підрозділі наводяться літературні дані щодо GDNF і його ролі у регулюванні нейропатичного болю, у четвертому підрозділі проаналізовано сучасні підходи до лікування анкілозивного спондиліту з нейропатичним болем. Поглиблений аналіз значної кількості (майже 400) літературних джерел дозволив автору обґрунтувати визначені ним напрямки дослідження і зробити висновок про важливість і своєчасність дослідження клінічних особливостей, рівня GDNF, психоемоційної сфери та якості життя у хворих на АС з нейропатичним компонентом болю, а також удосконалення існуючих методів діагностики та лікування АС. Розділ написаний грамотною науковою літературною мовою, виявляє наукову ерудицію автора і вміння працювати зі спеціальною літературою.

Наприкінці розділу наведено узагальнюючий висновок.

У другому розділі «Загальна характеристика обстежених хворих і методів дослідження» висвітлено дизайн і програму дослідження, наведена характеристика виділених груп, обґрунтовано і детально охарактеризовано використані у роботі методи емпіричного дослідження.

Зазначено, що результати дослідження ґрунтуються на підставі обстеження 142 хворих на АС, що забезпечує необхідну репрезентативність. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Наведені відомості щодо рандомізації груп свідчать про її адекватність та відповідність меті і завданням дослідження. Запропонована автором схема дослідження, що реалізується у три етапи, пов'язаних логікою, завданнями і методологічним забезпеченням дослідження, відповідає меті роботи. Застосовані методи дослідження: клінічні, соціально-демографічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистико-математичні відповідають меті і завданням дослідження. Використані у роботі методи статистико-математичного аналізу свідчать про належну обґрунтованість та достовірність одержаних у дослідженні результатів.

Наприкінці розділу наведено узагальнюючий висновок.

У третьому розділі «Клініко-феноменологічні особливості хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому» представлено результати власних емпіричних досліджень автора. Наведено результати дослідження поширеності нейропатичного компонента больового синдрому у пацієнтів з АС, встановлено його гендерні відмінності, встановлено особливості проявів нейропатичного болю у пацієнтів з АС, проведено оцінку виразності нейропатичного болю, а також визначено кореляційні зв'язки між показниками за опитувальником StEP та показниками функціональних порушень, активності захворювання, загального стану здоров'я і функцій хворих на АС, і визначення нейропатичного болю. Детально проаналізовано активність захворювання та функціональна здатність пацієнтів з АС з урахуванням наявності нейропатичного компоненту больового синдрому. Автором визначено показники

функціональних порушень у пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС, показники стану їх здоров'я, а також рентгенологічні та лабораторні характеристики АС залежно від нейропатичного компонента больового синдрому.

Наприкінці розділу наведений узагальнюючий висновок.

У четвертому розділі «Валідизація і транскультуральна адаптація опитувальника StEP» міститься детальна інформація щодо процедури адаптації та валідизації україномовної версії опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP), перекладу оригінального опитувальника, пацієнтів, які брали участь у дослідженні, статистико-математичного аналізу і стандартизованої оцінки болю за StEP, а також щодо результатів валідизації і транскультуральної адаптації опитувальника.

Наприкінці розділу наведено узагальнюючий висновок.

П'ятий розділ «Вміст гліального нейротрофічного фактора в крові хворих на анкілозивний спондиліт: зв'язок з нейропатичним болем, активністю захворювання, функціональним станом, якістю життя та показниками афективного реагування» присвячений результатам аналізу рівнів GDNF у пацієнтів з АС з наявністю та відсутністю нейропатичного болю. Наведено результати кореляційного аналізу зв'язків рівнів GDNF з показниками активності патологічного процесу та виразності нейропатичного болю. У цьому ж розділі також проаналізовано клінічні особливості АС при різних рівнях GDNF.

Наприкінці розділу наведено узагальнюючий висновок.

У шостому розділі «Стан психоемоційного реагування пацієнтів з анкілозивним спондилітом залежно від наявності нейропатичного компонента больового синдрому» наведено відомості щодо особливостей емоційних реакцій при АС, зокрема, депресивних і тривожних проявів. Автором також визначено особливості когнітивного функціонування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при анкілозивному спондиліті і встановлено кореляційні зв'язки між активністю АС, показниками функціональних розладів, маркерами нейропатичного больового синдрому та психопатологічною симптоматикою.

Наприкінці розділу наведено узагальнюючий висновок.

У цьому розділі «Якість життя та соціального функціонування хворих з анкілозивним спондилітом залежно від наявності нейропатичного компонента больового синдрому» представлені дані про результати дослідження якості життя хворих на АС залежно від наявності нейропатичного компонента больового синдрому та кореляційних зв'язків між якістю життя і показниками активності АС, функціональної здатності і нейропатичного болю.

Наприкінці розділу наведено узагальнюючий висновок.

У восьмому розділі «Ефективність венлафаксину у комплексній терапії хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому» наведено результати оцінки клінічної ефективності застосування венлафаксину в комплексній терапії хворих на АС з наявністю нейропатичного компонента больового синдрому. Доведено високу ефективність введення венлафаксину до комплексної схеми лікування АС з нейропатичним компонентом больового синдрому щодо активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я та якості життя. У цьому ж розділі наводяться докази доцільності використання в якості додаткового предиктора терапевтичної резистентності у пацієнтів з АС знижений рівень GDNF, що асоційований зі значуще гіршими результатами лікування за показниками функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та психоемоційного стану.

Наприкінці розділу наведено узагальнюючий висновок.

Завершальна частина дисертації «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», підсумовує основні результати, одержані у дослідженні, визначає ключові закономірності та наводить дані щодо вирішення поставлених у дослідженні завдань.

Висновки у кількості 8 відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження і адекватно презентують узагальнення його основного змісту.

Автором сформульовано 4 практичні рекомендації, які визначають напрямки практичного застосування результатів дисертаційного дослідження.

У ході дискусійного обговорення вважаю за необхідне звернути увагу на наступні питання:



1. З чим, на Ваш погляд, пов'язані гірші показники активності захворювання і функціональної здатності пацієнтів у хворих з нейропатичним компонентом больового синдрому?

2. Як довго, на Вашу думку, повинна тривати терапія венлафаксином у хворих з нейропатичним компонентом больового синдрому?

3. Чим Ви можете пояснити гірші показники ефективності лікування у пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF?

Разом з тим, зазначені дискусійні питання не ставлять під сумнів наукову новизну, теоретичну і практичну цінність дисертаційної роботи, а визначають, насамперед, перспективи подальших досліджень, що можуть бути реалізовані на її основі.

Виходячи з вищевикладеного, вважаю, що дисертаційна робота на тему «Анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому: патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора (GDNF)» 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, та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 (зі змінами), а її автор – Іван Олександрович Кедик – заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

**Головний науковий співробітник**

**відділу некоронарних хвороб серця,**

**ревматології та терапії**

**Державної установи «Національний науковий центр**

**«Інститут кардіології, клінічної та регенеративної**

**медицини імені академіка М.Д. Стражеска**

**Національної академії медичних наук України»**

**д.м.н., професор Проценко Г.О.**