

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО РЕЦЕНЗЕНТА**

завідувача науково-практичного центру регенеративної ортопедії та інноваційних біомедичних технологій ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України»

### **ГОЛЮКА ЄВГЕНА ЛЕОНТІЙОВИЧА**

на дисертаційну роботу Черватюка Михайла Сергійовича на тему: «Лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність обраної теми дослідження**

Дисертаційна робота Черватюка М.С. присвячена одній із найбільш складних та актуальних проблем сучасної ортопедії, травматології та спинальної хірургії - лікуванню дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта. Актуальність теми зумовлена високою поширеністю болю у попереку, значною роллю дегенеративних змін міжхребцевих дисків у формуванні хронічного больового синдрому, а також недостатньою ефективністю частини відомих лікувальних підходів у пацієнтів із тривалим перебігом захворювання.

Дискогенний біль має складний патогенез і не може розглядатися лише як наслідок механічного ушкодження або зменшення висоти міжхребцевого диска. У його розвитку беруть участь порушення метаболізму позаклітинного матриксу, зниження вмісту протеогліканів, дегідратація пульпозного ядра, зміна співвідношення колагену I та II типів, активація прозапальних цитокінів, формування тріщин фіброзного кільця, вrostання судин і нервових закінчень у структури диска. Саме поєднання структурного, біохімічного, імунного, запального та нейрогенного компонентів пояснює те, що клінічні прояви дискогенного болю часто не мають прямої відповідності зі ступенем дегенерації за даними стандартної магнітно-резонансної томографії.

У цьому контексті особливої уваги заслуговує пошук методів, які здатні впливати не лише на симптоми, а й на локальні тканинні механізми дегенеративно-запального процесу. Фармакологічна терапія, включаючи нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти, вітаміни групи В та інші засоби, залишається важливою складовою консервативного лікування, однак її дія переважно симптоматична. Епідуральні стероїдні ін'єкції можуть забезпечувати виражене короткострокове зменшення болю, проте їхній ефект часто поступово зменшується, а повторне застосування не завжди є бажаним або достатньо ефективним. Тому в клінічній практиці існує потреба у малоінвазивних методах, які можуть поєднувати анальгетичний, протизапальний і потенційно репаративний вплив.

Збагачена тромбоцитами плазма розглядається, як один із перспективних інструментів регенеративної інтервенційної медицини. Її дія пов'язана з вивільненням комплексу факторів росту та біологічно активних молекул, які беруть участь у регуляції запалення, клітинної міграції, синтезу компонентів позаклітинного матриксу, ангіогенезу та тканинного ремоделювання. Для міжхребцевого диска, який характеризується обмеженою васкуляризацією, низькою клітинністю та слабким потенціалом самовідновлення, така біологічна стимуляція є особливо цікавою з теоретичної точки зору. Водночас саме внутрішньодискове застосування збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) потребує окремої наукової оцінки, оскільки диск є особливою структурою з точки зору місцевого метаболізму, а надмірна або неправильно збалансована біологічна стимуляція може не дати очікуваного результату.

Вагомою перевагою представленої дисертації є те, що автор розглядає ЗТП не лише як клінічний ін'єкційний засіб, а як біологічний препарат із певними кількісними характеристиками. У роботі зроблено акцент на концентрації тромбоцитів, що є важливим кроком до стандартизації методики. У сучасній літературі проблема неоднорідності препаратів ЗТП є однією з причин суперечливості клінічних результатів: різні системи приготування, різний вміст тромбоцитів, лейкоцитів, плазмових білків та різні режими активації ускладнюють порівняння досліджень. Тому спроба встановити оптимальний діапазон концентрації тромбоцитів для досягнення анальгетичного ефекту має не лише клінічне, але й методологічне значення.

Особливої актуальності роботі надає поєднання клінічного дослідження з експериментально-морфологічним блоком. Дисертація не обмежується оцінкою динаміки болю та функціонального стану, а доповнює клінічні результати вивченням структурних змін у пошкодженному міжхребцевому диску в експерименті. Такий підхід дозволяє розглядати внутрішньодискове введення ЗТП не лише як терапевтичну процедуру, а як метод, що має потенційне патогенетичне обґрунтування. Для спинальної хірургії та ортопедії це є принципово важливим, оскільки впровадження регенеративних технологій має спиратися на розуміння механізмів їх дії, а не тільки на короткострокові клінічні спостереження.

Таким чином, обрана тема є актуальною, науково обґрунтованою і практично значущою. Вона відповідає сучасним тенденціям розвитку малоінвазивної, регенеративної та персоналізованої медицини, спрямована на оптимізацію лікування пацієнтів із хронічним дискогенним болем і має безпосереднє значення для ортопедів-травматологів, вертебрологів, нейрохірургів та лікарів інтервенційної медицини болю.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами**

Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідною роботою автора. Наукову працю виконано у профільній науковій установі ортопедо-травматологічного спрямування та відповідає сучасним напрямам удосконалення лікування дегенеративних захворювань хребта. Тема дисертації узгоджується з актуальними завданнями клінічної травматології та ортопедії, вертебрології, спинальної хірургії, реабілітаційної медицини та медицини болю, оскільки спрямована на покращення результатів лікування пацієнтів із хронічним больовим синдромом, зменшення функціональних обмежень і підвищення якості життя.

Робота має прикладний зв'язок із діяльністю спеціалізованих відділень хірургії хребта, де значна частина пацієнтів звертається з хронічним дискогенним болем без наявності абсолютних показань до відкритого хірургічного втручання. Саме для цієї клінічної категорії важливим є пошук малоінвазивних і патогенетично обґрунтованих методів лікування.

Усі опубліковані праці за результатами наукового дослідження відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року.

### **Наукова новизна представлених результатів дослідження**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексному вивченні внутрішньодискового введення ЗТП при дискогенному больовому синдромі поперекового відділу хребта з одночасним аналізом клінічних, функціональних, інструментальних, лабораторних і експериментально-морфологічних даних. Автором проаналізовано результати лікування 105 пацієнтів, розподілених на три групи: фармакологічної терапії, епідуральних стероїдних ін'єкцій та внутрішньодискового введення ЗТП. Такий дизайн дозволив порівняти метод ЗТП із реально застосовуваними у клінічній практиці підходами, а не оцінювати його ізольовано.

Суттєвою науковою перевагою є включення експериментального розділу, виконаного на моделі пошкодження міжхребцевого диска у 30 статевозрілих щурів-самців. Автор дослідив динаміку морфометричних і гістологічних змін після травматичного дефекту диска та оцінив вплив концентрату тромбоцитарної плазми на репаративні процеси. У роботі показано, що після пошкодження диска відбуваються зміни його товщини та ширини, порушення структури хрящової тканини, формування реактивних тканинних змін, тоді як застосування ЗТП супроводжується тенденцією до більш сприятливої морфологічної динаміки.

У морфологічному аспекті новими є дані щодо менш вираженого ушкодження хрящової тканини у терміни спостереження після введення ЗТП, активації клітинних елементів, появи ізогенних груп хондроцитів, посилення синтезу колагенових компонентів, збільшення товщини пошкодженої капсули та формування мікросудинної мережі, як прояву репаративної відповіді. Ці результати не слід тлумачити, як повну регенерацію міжхребцевого диска, однак вони створюють важливе біологічне підґрунтя для пояснення клінічного ефекту ЗТП.

Окремої уваги заслуговує встановлення нелінійної залежності клінічного ефекту від концентрації тромбоцитів у препараті ЗТП. Автором визначено оптимальний діапазон концентрації, у межах якого досягається найбільш виражений знеболюючий ефект, тоді як подальше підвищення концентрації не супроводжується пропорційним покращенням. Це положення має принципове значення, оскільки свідчить, що ефективність ЗТП залежить не лише від самого факту введення препарату, а й від його біологічної якості та кількісних параметрів.

Важливо, що у роботі обґрунтовано різницю між клінічним покращенням, морфометричною стабілізацією та структурною регенерацією диска. Автор демонструє, що зменшення болю та покращення функціонального стану можуть бути вираженими навіть за відсутності значної МРТ-динаміки за класифікацією Pfirrmann у шестимісячний термін. Така інтерпретація є науково коректною і відповідає сучасному розумінню дискогенного болю як клініко-біологічного, а не виключно морфологічного фактору.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій**

Достовірність і обґрунтованість основних положень дисертації забезпечені достатнім обсягом клінічного матеріалу, чітким розподілом пацієнтів на групи порівняння, використанням візуальної аналогової шкали болю visual analogue scale (VAS) та індексу якості життя Oswestry Disability Index (ODI), застосуванням МРТ-оцінки за класифікацією Pfirrmann та індексом диска, лабораторним контролем концентрації тромбоцитів у препараті ЗТП, а також використанням адекватних статистичних методів. У роботі застосовано критерій Шапіро–Вілка, парні та непараметричні тести, критерій Краскела–Уолліса, кореляційний аналіз, ROC-аналіз та інші статистичні підходи, що відповідають характеру отриманих даних.

Методика приготування ЗТП описана з урахуванням основних етапів отримання препарату, контролю концентрації тромбоцитів та стандартизованого внутрішньодискового введення під флюороскопічним контролем. Це підвищує відтворюваність дослідження та дозволяє оцінювати метод, як окрему інтервенційну процедуру з визначеними технічними характеристиками.

Експериментальна частина роботи є важливою для обґрунтування морфологічних передумов дії ЗТП. Використання експериментальної моделі пошкодження диска дозволило автору простежити тканинні реакції у контрольованих умовах. Звичайно, така модель не повністю відтворює хронічну дегенерацію міжхребцевого диска у людини, однак вона дає змогу оцінити загальні репаративні реакції після локального ушкодження і впливу тромбоцитарного концентрату. Автор достатньо коректно інтерпретує ці дані та не перебільшує можливості прямої екстраполяції експерименту на клініку.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням і логічно впливають із наведених результатів. Вони відображають клінічну ефективність ЗТП, особливості морфологічної реакції пошкодженого диска, результати МРТ-контролю, порівняльну ефективність методів лікування та значення оптимізації концентрації тромбоцитів. Практичні рекомендації є обґрунтованими і можуть бути використані у подальшій клінічній роботі.

### **Рівень виконання поставленого наукового завдання**

Автор оцінив клінічну ефективність внутрішньодискових ін'єкцій ЗТП за шкалами болю та якості життя, виконав експериментально-морфологічний блок, дослідив тканинні особливості пошкодженого міжхребцевого диска, оцінив МРТ-динаміку, порівняв результати ЗТП із фармакологічною терапією та епідуральними стероїдними ін'єкціями, а також визначив оптимальну концентрацію тромбоцитів у препараті для досягнення найкращого анальгетичного ефекту.

Робота має чітку логіку: від аналізу проблеми і сучасних підходів до лікування — до опису матеріалів і методів, експериментального обґрунтування, клінічного порівняння, МРТ-оцінки та аналізу концентраційної залежності. Така послідовність свідчить про достатній рівень володіння здобувачем методологією наукової роботи. Тому мета дослідження досягнута, а поставлені завдання виконані у повному обсязі.

## **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

Теоретичне значення роботи полягає у поглибленні уявлень про можливості біологічної модуляції тканинних процесів у пошкодженому міжхребцевому диску. Отримані експериментальні дані свідчать про те, що ЗТП може впливати на клітинні та матриксні компоненти репаративної відповіді, зокрема на хондроцитарну активність, формування ізогенних груп, колагеноутворення та мікросудинну реакцію. Це має значення для подальшого розвитку регенеративних підходів у вертебрології.

Практичне значення дослідження полягає в обґрунтуванні внутрішньодискового введення ЗТП як малоінвазивного методу лікування пацієнтів із хронічним дискогенним болем за відповідних клінічних та МРТ-критеріїв відбору. Результати роботи демонструють, що у групі ЗТП спостерігалось стійке зниження інтенсивності больового синдрому та покращення функціонального стану у середньостроковому періоді спостереження, що вигідно відрізняло цей метод від фармакологічної терапії та епідуральних стероїдних ін'єкцій за тривалістю ефекту.

Найбільшу практичну цінність має встановлення оптимального діапазону концентрації тромбоцитів. Для клініциста це означає, що ефективність процедури залежить не тільки від правильного введення препарату, але й від його складу. Для лабораторій і центрів, які готують ЗТП, ці дані є підставою для більш чіткої стандартизації протоколів отримання препарату, контролю концентрації тромбоцитів і уникнення як недостатньої, так і надмірної концентрації.

Результати дисертації можуть бути використані у практиці ортопедів-травматологів, спінальних хірургів, лікарів інтервенційного лікування болю та реабілітологів. Вони також можуть бути корисними для підготовки клінічних протоколів, локальних алгоритмів ведення пацієнтів із дискогенним болем та подальших проспективних досліджень ефективності ЗТП.

## **Обсяг і структура дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 171 сторінці, містить анотації українською та англійською мовами, список публікацій здобувача, вступ, огляд літератури, розділ

матеріалів і методів дослідження, експериментальний розділ, розділ власних клінічних досліджень, висновки, список використаних джерел та додаток. Робота ілюстрована 28 таблицями і 50 рисунками, список літератури містить 145 найменувань. Такий обсяг і структура відповідають характеру кваліфікаційної наукової праці на здобуття ступеня доктора філософії.

### **Впровадження результатів у практику**

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику відділу хірургії хребта зі спінальним (нейрохірургічним) центром ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України.

### **Коротка характеристика окремих розділів роботи**

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми, визначає мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, характеризує методи, наукову новизну, практичне значення, особистий внесок здобувача, апробацію та публікації. Вступ є логічно побудованим і достатньо чітко окреслює наукову проблему. Особливо позитивним є те, що мета дослідження орієнтована не тільки на оцінку ефективності ЗТП, а й на покращення результатів лікування залежно від клінічних проявів, давності захворювання та супутніх чинників.

Перший розділ присвячено огляду сучасного стану проблеми дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта. Автор послідовно розглядає епідеміологію та соціальне значення хронічного болю, анатомічну будову міжхребцевого диска, етіологію і патогенез дегенерації, інструментальну оцінку стану диска, сучасні підходи до лікування, перспективи застосування ЗТП, її використання у вертеброгенній патології, особливості препаратів високої щільності, а також роль епідуральних стероїдних ін'єкцій і фармакологічної терапії.

З морфологічної точки зору важливим є те, що в огляді літератури достатньо уваги приділено структурі міжхребцевого диска, ролі пульпозного ядра, фіброзного кільця, замикальних пластинок, позаклітинного матриксу, протеогліканів, колагену, гідратації та

іннервації. Це створює необхідну теоретичну основу для подальшого експериментального розділу. Огляд також демонструє, що дегенерація диска є активним клітинно-молекулярним процесом, а не лише механічним ушкодженням тканини.

Другий розділ описує матеріали та методи дослідження. У ньому наведено дизайн роботи, характеристику вибірки, критерії формування груп, методику виготовлення та введення ЗТП, опис фармакологічної терапії, методику епідуральних стероїдних ін'єкцій, клінічну оцінку за VAS і ODI, MPT-оцінку та статистичні методи. Розділ має важливе значення для відтворюваності дослідження, оскільки саме тут визначені умови, за яких отримані клінічні результати.

Позитивним є те, що автор приділяє увагу лабораторному контролю препарату ЗТП. Для регенеративної медицини це принципово, оскільки без опису характеристик біологічного препарату неможливо коректно оцінювати ефективність процедури. Також важливим є використання флюороскопічного контролю під час інтервенцій, що підвищує точність і безпеку внутрішньодискового введення.

Третій розділ є одним із ключових у дисертації, оскільки присвячений експериментальному дослідженню структурних змін міжхребцевих дисків за умови їх пошкодження та застосування концентрату тромбоцитарної плазми. Автор описує тваринну модель пошкодження диска, гістологічні методи, статистичну обробку, методологічне підґрунтя моделі фокального травматичного ушкодження, гістологічну будову інтактного диска, динаміку змін після моделювання дефекту та вплив ЗТП на структурну перебудову.

У цьому розділі показано, що травматичне пошкодження диска супроводжується морфометричними змінами, зменшенням товщини, реактивним збільшенням ширини, порушенням цілісності хрящової тканини та розвитком репаративних процесів. Після застосування концентрату тромбоцитарної плазми відзначено більш сприятливу динаміку структурних змін: менший ступінь ушкодження хрящової тканини, активацію клітинних елементів, формування ізогенних груп, посилення колагеноутворення та мікросудинну реакцію. Цей розділ має суттєве значення, оскільки він демонструє кореляцію морфологічних змін в тканинах з клінічними даними.

Четвертий розділ присвячений аналізу клінічних даних та результатів лікування дискогенного болю поперекового відділу хребта. У ньому послідовно представлено порівняння динаміки болю та функціонального стану, результати у групах фармакотерапії, епідуральних стероїдних ін'єкцій і ЗТП, міжгрупові порівняння, МРТ-динаміку та аналіз залежності ефекту від концентрації тромбоцитів.

Клінічна частина роботи демонструє, що всі досліджені методи лікування мали позитивний вплив на больовий синдром і функціональний стан, однак ефект ЗТП був найбільш стійким у шестимісячний термін спостереження. Особливо важливо, що автор не обмежується середніми значеннями показників, а застосовує статистичні критерії для оцінки достовірності змін, міжгрупових відмінностей і концентраційної залежності. Це підвищує доказовість отриманих результатів.

Окремий інтерес становить підрозділ, присвячений МРТ-оцінці після внутрішньодискового введення ЗТП. Автор демонструє, що значне клінічне покращення не завжди супроводжується пропорційними структурними змінами за даними МРТ у короткостроковому або середньостроковому періоді. Такий висновок є важливим для практики, оскільки попереджає надмірні очікування щодо швидкої регенерації диска і водночас підкреслює значення біомодуляції запалення та больових механізмів.

Підрозділ щодо оптимальної щільності тромбоцитів у препараті ЗТП є одним із найбільш практично орієнтованих. Встановлення діапазону концентрації, пов'язаного з найкращим анальгетичним ефектом, має значення для стандартизації методики і може бути використане при плануванні подальших проспективних досліджень. Цей фрагмент роботи свідчить про прагнення автора перейти від загального твердження про ефективність ЗТП до конкретизації параметрів препарату.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням, є логічними і відображають основні результати роботи. Вони узагальнюють клінічну ефективність ЗТП, морфологічні дані експериментального дослідження, результати МРТ-оцінки, порівняння з іншими методами лікування та значення концентраційного діапазону тромбоцитів. Загалом структура дисертації є послідовною, а виклад матеріалу — достатньо повним і аргументованим.

## **Публікації та апробація результатів дослідження**

Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у наукових працях здобувача. За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць, серед яких є публікації у виданнях, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus, а також у фахових виданнях України. Матеріали дослідження були представлені на науково-практичних конференціях, що підтверджує апробацію результатів у професійному середовищі.

Публікації охоплюють основні напрями дисертації: ефективність фармакологічного лікування, порівняння фармакотерапії з епідуральними блокадами, аналіз ефективності ЗТП, порівняння ЗТП з епідуральними блокадами та експериментальне вивчення впливу концентрату тромбоцитарної плазми на тканинні реакції міжхребцевого диска. Це свідчить про достатню повноту оприлюднення отриманих результатів.

## **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, запитання до здобувача**

Принципових зауважень, які могли б знизити наукову або практичну цінність дисертаційної роботи, немає. Робота є завершеною, логічно побудованою і відповідає поставленій меті. Разом з тим окремі положення мають дискусійний характер і можуть бути предметом обговорення під час захисту.

1. Чи може вміст лейкоцитів у препараті ЗТП впливати на ефективність та безпеку внутрішньодискової ін'єкції?

2. Які основні обмеження має екстраполяція експериментальної моделі фокального пошкодження диска у щурів на хронічні дегенеративні зміни міжхребцевих дисків у людини?

3. Які додаткові методи візуалізації, морфометричні показники або біомаркери Ви вважаєте доцільними для майбутніх досліджень ефективності ЗТП?

До зауважень редакційного та дискусійного характеру можна віднести доцільність подальшого більш детального опису біологічного складу препарату ЗТП, зокрема лейкоцитарного компонента та можливих відмінностей між різними системами його приготування. Крім того, перспективним було б подовження терміну клінічного та МРТ-

спостереження понад 6 місяців, що дозволило б краще оцінити стійкість клінічного ефекту та можливу віддалену морфометричну динаміку.

Дані запитання і зауваження не зменшують загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи та можуть бути враховані автором у подальших наукових дослідженнях.

### **Відсутність порушень академічної доброчесності**

Дисертаційне дослідження Черватюка М.С. виконано з дотриманням усіх принципів академічної доброчесності. Текст дисертації було перевірено за допомогою програмного забезпечення StrikePlagiarism. З результатами звітності щодо подібності роботи ознайомлений. Дисертація Черватюка М.С. визнана оригінальною, яка не містить елементів академічного плагіату.

### **Висновок**

Дисертаційна робота Черватюка Михайла Сергійовича «Лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 — «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 - «Медицина» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані результати та вирішує актуальне завдання сучасної травматології, ортопедії і спінальної хірургії — підвищення ефективності лікування пацієнтів із дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта.

За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, методологічним рівнем, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням дисертація відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Отримані результати мають суттєве значення для розвитку регенеративних інтервенційних технологій, оскільки поєднують клінічну оцінку ефективності ЗТП, експериментально-морфологічне обґрунтування її дії та визначення важливого практичного параметра — оптимального діапазону концентрації тромбоцитів.

Враховуючи актуальність теми, достатній обсяг клінічного й експериментального матеріалу, використання сучасних методів оцінки, обґрунтованість висновків і практичну спрямованість отриманих результатів, вважаю, що дисертаційна робота Черватюка Михайла Сергійовича «Лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми» 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 МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а її автор Черватюк Михайло Сергійович заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" зі спеціальності 222 "Медицина".

**Офіційний рецензент:**  
**Завідувач науково-практичного центру**  
**регенеративної ортопедії та інноваційних**  
**біомедичних технологій ДУ**  
**«Національний інститут травматології та**  
**ортопедії НАМН України»,**  
**доктор медичних наук, старший дослідник**

**Голюк Є.Л.**