

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри терапії та реабілітації

Національного університету фізичного виховання і спорту України

доктора наук з фізичного виховання і спорту, професора

Лазаревої Олени Борисівни

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 актуальній проблемі сучасної травматології, ортопедії та спінальної хірургії — підвищенню ефективності лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта шляхом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми. Біль у поперековому відділі хребта залишається однією з найпоширеніших причин тимчасової непрацездатності, обмеження рухової активності та зниження якості життя у пацієнтів працездатного віку. Дискогенний характер болю становить особливу клінічну проблему, оскільки він часто пов'язаний не з грубою компресією нервових структур, а з поєднанням дегенеративних, запальних, нейрогенних і біомеханічних змін у міжхребцевому диску.

Актуальність роботи зумовлена тим, що традиційні методи лікування дискогенного болю не завжди забезпечують прогнозований і стійкий результат. Фармакологічна терапія, включаючи нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти та супутні засоби, залишається важливим першим етапом допомоги, однак переважно впливає на симптоми та не забезпечує безпосередньої модифікації патологічних процесів у диску. Епідуральні стероїдні ін'єкції здатні швидко зменшувати запальний компонент і больовий синдром, проте їхній ефект часто має обмежену тривалість. Хірургічні втручання показані не всім пацієнтам із дискогенним болем, особливо за відсутності вираженої компресії нервових структур або нестабільності. Тому клінічна практика потребує проміжних малоінвазивних методів, які могли б забезпечити триваліше покращення при належному профілі безпеки.

У цьому контексті внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) є перспективним напрямом регенеративної інтервенційної медицини. ЗТП розглядається як біологічний препарат, що містить тромбоцити та пов'язані з ними фактори росту, здатні модулювати локальне запалення, впливати на активність клітин позаклітинного матриксу, регулювати репаративні процеси та потенційно зменшувати інтенсивність больового синдрому. Водночас саме для внутрішньодискового застосування важливо не лише довести факт клінічного покращення, а й методологічно коректно порівняти цей підхід з іншими видами терапевтичного впливу, визначити критерії ефективності та окреслити оптимальні параметри препарату.

Особливої цінності дисертаційній роботі надає порівняльний підхід. Автор не обмежився описом результатів однієї групи пацієнтів, а зіставив динаміку болю та функціонального стану після фармакологічної терапії, епідуральних стероїдних ін'єкцій і внутрішньодискового введення ЗТП. Такий підхід є важливим для практики, оскільки лікар щоденно обирає тактику лікування не в абстрактних умовах, а між кількома доступними методами з різною швидкістю настання ефекту, різною тривалістю дії, різними ризиками та різною вартістю. Саме порівняльний аналіз дозволяє визначити місце ЗТП у клінічному алгоритмі лікування дискогенного болю.

Не менш важливою є статистична складова роботи. У дослідженнях, присвячених болю та функціональним шкалам, часто існує проблема суб'єктивності результатів, неоднорідності груп і різного характеру розподілу даних. Тому використання валідованих інструментів оцінки, перевірка нормальності розподілу, коректний вибір параметричних або непараметричних критеріїв, міжгруповий аналіз, оцінка концентраційної залежності та використання ROC-підходу мають принципове значення. Представлена дисертація демонструє прагнення автора не лише показати позитивну динаміку, а й обґрунтувати її статистично, що підвищує наукову переконливість отриманих результатів.

Актуальність теми також пов'язана з необхідністю стандартизації препаратів ЗТП. У сучасній літературі результати застосування ЗТП при різних ортопедичних станах нерідко відрізняються через неоднакові методики приготування, різну концентрацію тромбоцитів, відмінності у лейкоцитарному складі, об'ємі введення та режимах активації. Тому спроба автора встановити оптимальний діапазон концентрації тромбоцитів для досягнення анальгетичного ефекту при внутрішньодисковому введенні має не лише клінічне, але й методологічне значення. Вона переводить обговорення ЗТП із рівня загального поняття

«біологічної ін'єкції» до рівня кількісно охарактеризованого лікувального втручання.

Таким чином, обрана тема є актуальною, відповідає сучасним запитам спінальної хірургії та ортопедії, має вагоме практичне значення і відображає потребу у доказовій оцінці малоінвазивних регенеративних технологій. Робота спрямована на удосконалення лікувальної тактики у пацієнтів із хронічним дискогенним больовим синдромом і є своєчасною для клінічної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідною роботою автора. Тематика роботи узгоджується з потребами клінічної травматології та ортопедії, спінальної хірургії, реабілітаційної медицини та інтервенційної медицини болю. Практична спрямованість дослідження полягає у створенні підґрунтя для більш раціонального вибору методу лікування пацієнтів із дискогенним болем залежно від клінічної ситуації, очікуваної тривалості ефекту та характеристик препарату ЗТП.

Наукова новизна представлених результатів дослідження

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексній оцінці внутрішньодискового введення ЗТП у пацієнтів із дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта із застосуванням клінічних, функціональних, інструментальних, лабораторних, експериментальних і статистичних методів. Автором проаналізовано результати лікування 105 пацієнтів, розподілених на три групи: фармакологічної терапії, епідуральних стероїдних ін'єкцій та внутрішньодискового введення ЗТП. Такий підхід дав змогу порівняти ефективність методів не лише за фактом зменшення болю, але й за характером динаміки у часі.

У роботі показано, що фармакологічна терапія забезпечує помірне короткострокове покращення, епідуральні стероїдні ін'єкції мають виражений ранній анальгетичний ефект, а внутрішньодискове введення ЗТП демонструє поступову та більш стійку позитивну динаміку протягом шестимісячного періоду спостереження. Така диференціація результатів має важливе значення для клінічної тактики, оскільки дозволяє розглядати ці методи не як взаємозамінні, а як такі, що мають різне місце у лікувальному алгоритмі.

Суттєвою новизною є оцінка залежності клінічного ефекту від концентрації тромбоцитів у препараті ЗТП. Автором встановлено нелінійний характер цієї залежності та визначено діапазон концентрації, у межах якого досягається найбільш виражений анальгетичний ефект. Такий результат є важливим для

стандартизації методики, оскільки ефективність ЗТП не може оцінюватися без урахування кількісних характеристик препарату.

Окремою перевагою є поєднання клінічних даних з експериментально-морфологічним блоком. Дослідження на тваринній моделі пошкодження міжхребцевого диска дозволило автору оцінити тканинні реакції після травматичного ушкодження та після введення концентрату тромбоцитарної плазми. Це створює додаткове біологічне підґрунтя для інтерпретації клінічних результатів і підсилює доказовість роботи.

Новизна роботи полягає також у комплексному використанні критеріїв ефективності. Автор оцінює біль за візуальною аналоговою шкалою/ visual analogue scale (VAS), функціональний стан за індексом якості життя / Oswestry Disability Index (ODI), структурні ознаки дегенерації за МРТ-критеріями, а також лабораторні характеристики препарату. Саме такий багатокомпонентний підхід дозволяє уникнути одновимірної оцінки результатів лікування і робить висновки більш збалансованими.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій

Належний науковий рівень кваліфікаційної роботи забезпечений дотриманням усіх вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її безпосереднього виконання — від обрання актуальної теми, визначення мети і конкретних завдань, обрання методів досліджень, ретельним опрацюванням і аналізом результатів досліджень з порівнянням із сучасними даними літератури, ефективною статистичною обробкою і узагальненням отриманих результатів. Обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечена достатнім обсягом клінічного матеріалу, чітким поділом пацієнтів на групи порівняння, використанням валідованих шкал оцінки болю та функціонального стану, застосуванням МРТ-критеріїв і послідовним статистичним аналізом. У дослідженні враховано ключові параметри, які мають значення для оцінки ефективності лікування дискогенного болю: вихідний рівень больового синдрому, динаміку показників через 1 та 6 місяців, функціональні обмеження, МРТ-ознаки дегенерації, а також концентрацію тромбоцитів у препараті.

Методологічно важливим є те, що автор застосовує не лише описову статистику, але й критерії перевірки гіпотез. Для аналізу динаміки всередині груп застосовано відповідні критерії для пов'язаних вибірок, а для міжгрупових порівнянь — методи, придатні для оцінки незалежних груп із різним характером

розподілу. Такий підхід відповідає вимогам доказової медицини та зменшує ризик статистично некоректних висновків.

Позитивної оцінки заслуговує використання ROC-аналізу для визначення порогових значень концентрації тромбоцитів. У клінічних дослідженнях регенеративних технологій це має особливе значення, оскільки дає змогу перейти від описового твердження про «високу» або «низьку» концентрацію до кількісно визначеного орієнтира. При цьому автор коректно інтерпретує отримані результати як попереднє обґрунтування оптимального діапазону, що потребує подальшого підтвердження у проспективних дослідженнях.

Висновки дисертації логічно випливають із отриманих даних. Автор не робить надмірних тверджень щодо швидкої структурної регенерації міжхребцевого диска, а обережно зазначає, що клінічне покращення може реалізовуватися навіть за відсутності виражених МРТ-змін у шестимісячний термін. Така інтерпретація є науково виваженою і демонструє розуміння різниці між клінічним ефектом, функціональним відновленням та морфологічною перебудовою тканин.

Практичні рекомендації, що випливають з роботи, є обґрунтованими, оскільки спираються на порівняльні клінічні дані, результати лабораторної характеристики препарату і статистичну оцінку ефективності. Дисертація має достатній рівень методологічної завершеності для формулювання висновків щодо місця ЗТП у лікуванні дискогенного болю.

Рівень виконання поставленого наукового завдання

Мета дослідження досягнута, а поставлені завдання виконані у повному обсязі. Автор оцінив клінічну ефективність внутрішньодискових ін'єкцій ЗТП за шкалами болю та якості життя, виконав експериментально-морфологічний блок, провів МРТ-оцінку дегенеративних змін, здійснив порівняльний аналіз результатів лікування із застосуванням ЗТП, фармакологічної терапії та епідуральних стероїдних ін'єкцій, а також визначив оптимальну концентрацію тромбоцитів у препараті для досягнення найкращого анальгетичного ефекту.

Рівень виконання роботи відповідає вимогам до кваліфікаційного дослідження на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертант продемонстрував володіння клінічними методами оцінки, інструментальними підходами, основами експериментального моделювання, принципами лабораторної характеристики препарату та статистичної обробки результатів.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення роботи полягає у поглибленні уявлень про можливості застосування ЗТП при дискогенному больовому синдромі поперекового відділу

хребта. Дослідження демонструє, що клінічний ефект ЗТП може бути пов'язаний не лише з механічним або ізольовано анальгетичним впливом, а з комплексною біомодуляцією локального запалення, больових механізмів і тканинної відповіді. Поєднання клінічних результатів з експериментальними морфологічними спостереженнями посилює теоретичну значущість роботи.

Практичне значення дисертації полягає у можливості використання отриманих результатів для удосконалення лікувального алгоритму у пацієнтів із хронічним дискогенним болем. Робота дає змогу розглядати фармакологічну терапію, епідуральні стероїдні ін'єкції та ЗТП як методи з різною клінічною роллю: симптоматичний контроль, швидке короткострокове зменшення болю та більш стійкий середньостроковий ефект відповідно. Такий підхід може бути корисним при виборі тактики лікування конкретного пацієнта.

Особливо важливим практичним результатом є визначення оптимального концентраційного діапазону тромбоцитів у препараті ЗТП. Для впровадження методу у клінічну практику недостатньо лише описати техніку введення препарату; необхідно стандартизувати його склад і кількісні характеристики. Отримані дані можуть бути використані для розробки локальних протоколів приготування ЗТП, контролю якості препарату та планування подальших клінічних досліджень.

Результати дисертації можуть бути впроваджені у практику спеціалізованих ортопедо-травматологічних і спінальних центрів, а також використані у навчальному процесі при підготовці лікарів-інтернів, аспірантів і фахівців, які займаються лікуванням дегенеративних захворювань хребта.

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, розділ експериментального дослідження, розділ власних клінічних результатів, висновки, список використаних джерел та додаток. Робота ілюстрована 28 таблицями і 50 рисунками. Список використаних джерел містить 145 найменувань. Структура дисертації є логічною та відповідає поставленій меті. Послідовність викладу дозволяє перейти від теоретичного обґрунтування проблеми до опису методології, експериментального підтвердження біологічних передумов, клінічного аналізу ефективності та формулювання практично значущих висновків.

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 обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, визначено методи, наукову новизну, практичне значення та особистий внесок здобувача. Вступ є достатньо інформативним і демонструє логічний зв'язок між клінічною проблемою дискогенного болю, обмеженнями традиційних методів лікування та необхідністю вивчення внутрішньодискового введення ЗТП.

Перший розділ присвячений огляду літератури щодо клінічних проявів, діагностики та лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта. У ньому висвітлено епідеміологічне та соціальне значення болю у попереку, анатомічні й патогенетичні особливості міжхребцевого диска, патофізіологію дегенерації, інструментальну оцінку, сучасні методи лікування, перспективи застосування ЗТП, її місце у вертеброгенній патології, питання високої щільності препарату, а також роль епідуральних стероїдних ін'єкцій і фармакологічної терапії. Така побудова огляду створює необхідне підґрунтя для власного дослідження.

Сильним аспектом огляду літератури є те, що автор не обмежується загальним описом болю у спині, а послідовно переходить до дискогенного механізму болю, змін міжхребцевого диска, MPT-критеріїв дегенерації та біологічних методів лікування. У розділі підкреслено, що дегенерація диска є багатофакторним процесом, у якому поєднуються дегідратація, руйнування позаклітинного матриксу, прозапальна активація, зміна іннервації та васкуляризації. Це важливо для розуміння, чому методи із потенційним біомодуючим впливом можуть мати клінічний ефект.

Другий розділ містить опис матеріалів і методів дослідження. У ньому наведено дизайн роботи, характеристику вибірки, критерії розподілу пацієнтів, методику приготування і введення ЗТП, методику фармакологічної терапії, методику епідуральних стероїдних ін'єкцій, клінічну оцінку за VAS та ODI, MPT-оцінку і статистичну обробку даних. Для методологічного аналізу цей розділ є ключовим, оскільки саме він демонструє, наскільки отримані результати можна вважати відтворюваними та обґрунтованими.

Позитивним є те, що автор детально описує групи порівняння, строки спостереження, клінічні шкали та MPT-показники. Використання VAS дозволяє оцінити інтенсивність болю, а ODI — функціональні обмеження та якість життя,

що є принципово важливим при хронічному дискогенному болю. МРТ-оцінка за Pfirrmann та індексом диска дозволяє співвіднести клінічну динаміку зі структурними показниками.

Окремо слід відзначити статистичну частину розділу. Автор використовує перевірку нормальності розподілу, обирає відповідні статистичні критерії для пов'язаних і незалежних вибірок, застосовує міжгруповий аналіз, кореляційні підходи та ROC-аналіз. Така методологія дозволяє оцінювати не лише факт зміни показників у часі, але й статистичну значущість, клінічну інтерпретацію та можливі порогові значення, пов'язані з ефективністю лікування.

Третій розділ присвячений структурним змінам міжхребцевих дисків за умов пошкодження та застосування концентрату тромбоцитарної плазми. Він містить опис експериментальної моделі, гістологічних методів, статистичної обробки, методологічного обґрунтування моделі фокального травматичного ушкодження, гістологічної будови інтактного диска, динаміки змін після моделювання дефекту та впливу ЗТП на тканинну відповідь. Наявність такого розділу суттєво підвищує наукову цінність роботи, оскільки дає змогу поєднати клінічні результати з біологічним підґрунтям.

У третьому розділі показано, що пошкодження міжхребцевого диска спричиняє морфометричні та структурні зміни, які можуть розглядатися як модель дегенеративно-репаративного процесу. Введення концентрату тромбоцитарної плазми супроводжувалося більш сприятливою динамікою тканинних реакцій, зокрема менш вираженим ушкодженням хрящової тканини, клітинною активацією, колагеноутворенням і мікросудинною реакцією. Для рецензованої роботи цей блок важливий не лише як експериментальний додаток, а як складова логіки обґрунтування методу.

Четвертий розділ містить аналіз клінічних даних і результатів лікування дискогенного болю поперекового відділу хребта. У ньому представлено динаміку болю та функціонального стану, результати у групах фармакотерапії, епідуральних стероїдних ін'єкцій та ЗТП, міжгрупові порівняння, МРТ-динаміку після ЗТП і аналіз залежності клінічного результату від концентрації тромбоцитів. Саме цей розділ є центральним з погляду доказовості клінічних висновків.

Клінічні результати демонструють, що всі методи лікування сприяли зменшенню болю та покращенню функціонального стану, однак характер ефекту був різним. Фармакотерапія забезпечувала помірне покращення з тенденцією до зменшення ефекту в часі, епідуральні стероїдні ін'єкції мали виражений ранній ефект, а ЗТП демонструвала найбільш стійке покращення через 6 місяців. Така

динаміка має важливе практичне значення, оскільки допомагає визначити очікуваний профіль дії кожного методу.

Особливої уваги заслуговує підрозділ, присвячений аналізу концентрації тромбоцитів. Автор демонструє, що залежність між концентрацією препарату та анальгетичним ефектом не є лінійною, а існує певний оптимальний діапазон. Це має велике значення для практичної стандартизації ЗТП і для подальшого дизайну проспективних досліджень.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням і відображають основні результати роботи. Вони сформульовані логічно, достатньо конкретно та мають практичну спрямованість. Загалом структура роботи є послідовною, а виклад матеріалу дозволяє простежити зв'язок між актуальністю, методами, результатами і висновками.

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.

Тематика публікацій відображає основні складові дисертації: ефективність фармакологічного лікування, порівняння фармакотерапії з епідуральними блокадами, аналіз ефективності ЗТП, порівняння ЗТП з епідуральними блокадами та експериментальне дослідження впливу концентрату тромбоцитарної плазми на міжхребцевий диск. Це свідчить про достатню повноту оприлюднення результатів дисертаційної роботи.

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, а саме:

1. Чи проводилася оцінка зіставності груп за тривалістю больового синдрому та вихідним ступенем дегенерації міжхребцевих дисків за Pfirrmann? Якою мірою можлива вихідна неоднорідність груп за цими характеристиками могла вплинути на результати міжгрупового порівняння?

2. У роботі встановлено залежність клінічного ефекту від концентрації тромбоцитів. Чи дозволяють отримані Вами дані надалі побудувати багатфакторну прогностичну модель відповіді на внутрішньодискове введення ЗТП з урахуванням не лише концентрації тромбоцитів, але й вихідного рівня болю та функціональних обмежень, тривалості захворювання, ступеня дегенерації диска, віку та супутніх клінічних чинників?

3. Враховуючи, що клінічне дослідження було одноцентровим і нерандомізованим, яким чином Ви оцінюєте можливий вплив селекційного зміщення та неконтрольованих конфаундерів на встановлені відмінності ефективності між фармакотерапією, епідуральними стероїдними ін'єкціями та ЗТП?

4. Чи достатнім, на Вашу думку, є шестимісячний період спостереження для висновку про стійкість клінічного ефекту та особливо для оцінки структурних змін міжхребцевого диска після введення ЗТП? Які результати Ви очікували б отримати при спостереженні протягом 12 місяців і більше?

До зауважень методологічного характеру можна віднести доцільність подальшого розширення проспективного етапу дослідження з рандомізацією пацієнтів, більш тривалим спостереженням та попередньо визначеними критеріями клінічно значущої відповіді. Висловлені питання не зменшують загальної позитивної оцінки роботи, а радше окреслюють перспективи подальшого розвитку теми.

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, коректністю статистичного аналізу, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням дисертація відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Отримані результати мають значення для подальшої стандартизації регенеративних інтервенційних методів у лікуванні дискогенного болю.

Враховуючи актуальність теми, достатній обсяг клінічного та 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 опонент:

Завідувач кафедри терапії та реабілітації
Національного університету фізичного
виховання і спорту України, доктор наук
з фізичного виховання і спорту, професор

Олена ЛАЗАРЄВА