

ВІДГУК
офіційного опонента, професора ЗВО кафедри сімейної медицини
Львівського національного медичного університету імені Данила
Галицького, доктора медичних наук, професора
Абрагамович Уляни Орестівни
на дисертаційну роботу «Алекситимія у хворих на ревматоїдний артрит:
клініко-патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора», що
подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.126 при
Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова,
яка створена відповідно до наказу ректора ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова
№ 77 від 28 червня 2024 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім.
М.І. Пирогова № 11 від 27 червня 2024 року з правом прийняття до
розгляду та проведення разового захисту дисертації
ШАЛКОВСЬКОГО Євгенія Ігоровича
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Проблема ревматоїдного артриту (РА) є однією з центральних проблем сучасної ревматології. Медичне і соціальне значення РА визначається значною поширеністю у популяції зі стійкою тенденцією до зростання захворюваності, ураженням осіб працездатного віку з високим ризиком інвалідизації, обмеженням здатності до самообслуговування та істотним погіршенням якості життя та функціонування пацієнтів.

Етіологія і патогенетичні механізми РА характеризуються значною складністю, і досі повністю не з'ясовані, що визначає актуальність вивчення різних чинників, які можуть мати вплив на патогенез, клінічний перебіг, функціональну активність і прогноз захворювання. Дані, отримані під час таких досліджень, відкривають можливості для удосконалення лікування хворих на РА, яке до сьогодні залишається недостатньо ефективним.

Перспективним напрямком вивчення імунобіологічних механізмів РА є дослідження патогенетичної ролі нейротрофічних факторів, зокрема, гліального нейротрофічного фактора (GDNF), що відіграє важливу роль у механізмах нейрозапалення, відновленні центральної і периферійної нервових систем після

ушкоджень, а також у регуляції больового синдрому. Дослідженнями останніх років також було показано, що GDNF є важливою складовою імунної відповіді, а також приймає участь у механізмах афективного реагування. При цьому наявні дані щодо патогенетичної ролі GDNF у випадку РА обмежені і суперечливі, що актуалізує вивчення особливостей взаємодії GDNF з іншими патогенетичними чинниками у пацієнтів з РА з урахуванням комплексу клінічних, патогенетичних та психосоціальних факторів.

Окрім імунобіологічних механізмів, у виникненні і патодинаміці РА відіграють роль інші чинники, зокрема, особливості психічного реагування та стану психічної сфери пацієнтів. У сучасній медицині людина розглядається як єдність взаємопов'язаних біопсихосоціальних характеристик, які повинні враховуватися під час вивчення патогенезу, клінічних особливостей та перебігу захворювань. Стан психічної сфери у випадку РА тісно асоціюється з клінічним перебігом, ускладненнями і ефективністю лікування, що підтверджено численними дослідженнями.

Однією з важливих індивідуально-психологічних характеристик особистості є алекситимія, що може мати певний вплив на клінічний перебіг та ефективність лікування РА. В основі алекситимії лежать не лише психологічні, а й нейрохімічні механізми, які пов'язують її патогенетично з нейрозапаленням, імунною відповіддю та регуляцією болю, що є надзвичайно важливим у випадку РА. Наявні наукові дослідження виявили значну коморбідність алекситимії з автоімунними захворюваннями, включаючи РА, однак, дані цих досліджень є неповними і суперечливими, що визначає необхідність подальших досліджень зв'язку алекситимії з клінічними особливостями та динамікою перебігу та ефективністю лікування РА. Особливу цінність мають наукові доробки, що інтегрують дані імунобіологічних, клінічних та психосоціальних досліджень у комплексному вивченні проблеми РА.

Таким чином, тема дисертаційної роботи Шалковського Є.І. є актуальною, своєчасною, має важливе медичне та соціальне значення для ревматологічної науки і практики.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана на кафедрі внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні.

Автором переконливо доведено актуальність обраної теми дослідження, виконано ґрунтовний аналіз сучасних вітчизняних та світових наукових здобутків за темою дисертаційного дослідження. Наукові результати, представлені у роботі, ґрунтуються на достатній кількості спостережень, правильній методологічній організації і проведенні дослідження, адекватній статистико-математичній обробці отриманих результатів.

Основні положення, висновки та рекомендації дисертації обґрунтовані, підтверджені аналізом фактичного матеріалу і повністю відповідають отриманим результатам.

Наукові публікації здобувача повною мірою відображують зміст та принципові положення дисертаційного дослідження, і виконані на високому науковому рівні.

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

Автором вперше було визначено поширеність алекситимії в українській популяції хворих на РА та визначено її гендерні особливості. Встановлено і підтверджено комплексним аналізом асоційованість алекситимії у випадку РА з вищою активністю захворювання, гіршим станом здоров'я і функціональною здатністю хворих за даними клінічних індикаторів, більшою виразністю депресії і тривоги за результатами психодіагностичного обстеження, і нижчою якістю життя. Виявлено наявність значущих кореляційних зв'язків алекситимії з показниками клінічної активності РА та функціональної здатності пацієнтів.

У дисертаційному дослідженні вперше визначено вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА з коморбідною алекситимією, встановлені особливості взаємозв'язків алекситимії, рівня GDNF у плазмі, клінічної активності РА, стану здоров'я і функціональної здатності хворих, стану афективного реагування та якості життя пацієнтів, що дало можливість автору виявити особливості фізіологічних та патогенетичних механізмів GDNF під впливом алекситимії.

Дисертантом вперше надана комплексна характеристика особливостей психоемоційної сфери хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії, що підтвердило асоційованість алекситимії з депресивними і тривожними феноменами, а також проведена кількісна оцінка зв'язку виразності афективних порушень з активністю РА, показниками функціональної здатності та стану здоров'я пацієнтів.

У дослідженні вперше проаналізовано ефективність лікування РА залежно від наявності алекситимії та рівня GDNF, і доведено недостатню ефективність стандартної терапії РА для хворих з алекситимією. Вперше визначено зв'язок рівнів GDNF з динамікою показників клінічної активності та функціонального стану в процесі лікування.

Дисертантом вперше встановлено прогностичну роль алекситимії та GDNF, як предикторів резистентності до лікування у випадку РА і доведено, що алекситимія є предиктором важчого клінічного перебігу РА, меншої функціональної здатності, гіршого стану здоров'я пацієнтів, більшої виразності психопатологічних проявів і предиктором резистентності до лікування. Автором також встановлено, що підвищений рівень GDNF за наявності алекситимії є маркером важчого перебігу РА, а знижений – як предиктор резистентності до лікування.

Основні наукові положення дисертації належним чином висвітлені у наукових публікаціях та обговорені на наукових конференціях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 6 статей, з яких одна у фаховому виданні країни Європейського Союзу, яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus, 5 статей у фахових виданнях України, відповідно до

переліку МОН України. Результати дослідження висвітлено у 7 тезах міжнародних і загальнодержавних конференцій і обговорено на 8 науково-практичних конференціях.

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

Виконанню дисертаційного дослідження передувало виконаний дисертантом ретельний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми та якісно виконаний патентний пошук, що дозволило автору окреслити коло невирішених питань і визначити напрямки власного дослідження. Дисертантом обрано адекватну методологію і послідовність наукового дослідження, чітко визначено критерії включення та невключення пацієнтів у дослідження. Вибірка дослідження кількісно та якісно репрезентативна і достатня для забезпечення належної достовірності результатів. Загалом впродовж 4 років (з 2020 по 2023) дисертантом особисто обстежено 146 пацієнтів з РА, які відповідали критеріями включення у дослідження. Біохімічні та інструментальні дослідження проведені у сертифікованих лабораторіях, відповідно до прийнятих методик. Психодіагностичне обстеження здійснено з використанням валідних і надійних психометричних методик. Статистико-математичний аналіз виконаний якісно, з використанням сучасних методів і дозволив автору підтвердити виявлені закономірності, відповідно до принципів доказовості у наукових дослідженнях. Висновки дисертаційного дослідження є логічним узагальненням результатів дослідження, аргументовані і повністю відповідають отриманим автором даним.

Результати дослідження не викликають сумнівів, оскільки базуються на достатній кількості спостережень, застосуванні сучасних інформативних і надійних методів дослідження, і повністю відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи. Наукова обґрунтованість отриманих

результатів, положень та висновків, сформульованих у дисертації, та відповідність їх темі дисертаційного дослідження не викликають сумнівів.

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

Здобувачем, у відповідності до теми дисертаційного дослідження, визначено його мету, завдання, що повністю розкривають тему роботи. Об'єкт, і предмет дослідження визначені правильно, дані щодо наукової новизни і практичної цінності роботи обґрунтовані змістом дисертації та відповідають її результатам. Дисертація є завершеною науковою працею, мета дослідження здобувачем досягнута, а завдання дослідження повністю виконані.

Основні наукові положення дисертації підтверджені наведеними у тексті даними та результатами аналізу, викладені здобувачем послідовно, чітко і грамотно.

Вибір методології дослідження обґрунтований його метою і завданнями, послідовність наукового пошуку дотримана, методи аналізу і представлення результатів дослідження є адекватними, сучасними, і забезпечують необхідний рівень достовірності положень, які виносяться на захист.

Рівень виконання поставленого наукового завдання є високим. Ґрунтовний аналіз наявних наукових даних з проблеми, правильна обрана методологія дослідження, достатня репрезентативність вибірки, ретельний збір даних і їх якісний аналіз, а також грамотне викладення результатів дослідження у текстовій, табличній та графічній формах свідчать про належне оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає у розширенні наукових даних про особливості клінічного перебігу і

патодинаміки РА, коморбідного з алекситимією, взаємозв'язків окремих чинників у патогенезі захворювання, визначенні поширеності алекситимії у хворих на РА в українській популяції і зв'язків алекситимії з віком та тривалістю захворювання, встановленні вмісту GDNF у плазмі крові хворих на РА, з урахуванням наявності алекситимії, визначенні стану психоемоційної сфери та якості життя у хворих на РА, коморбідного з алекситимією, оцінці ефективності стандартної терапії РА за наявності та відсутності алекситимії та різному вмісті GDNF у плазмі крові, та визначенні предикторів терапевтичної резистентності у випадку РА.

Практичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає у здійсненій дисертантом валідизації і крос-культурній адаптації опитувальника «The Disability Rating Index», що дозволяє покращити якість діагностики РА, удосконаленні діагностичних алгоритмів у випадку РА, що існують, на підставі аналізу клінічних, біохімічних та психосоціальних факторів, визначенні впливу GDNF на патогенез і клінічні прояви РА, обґрунтуванні доцільності виділення хворих на РА з алекситимією в окрему клінічну та терапевтичну категорію, яка потребує удосконалених підходів до діагностики та лікування, що дозволяє індивідуалізувати діагностичні та лікувальні заходи і збільшити їх ефективність.

Практичні рекомендації за результатами дисертаційного дослідження впроваджені у практику 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, Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної Ради». Методичні розробки, що містять дані дисертаційного дослідження, використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова при підготовці лікарів на додипломному та післядипломному етапах.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Оформлення результатів дисертаційного дослідження відповідає встановленим вимогам. Дисертація написана державною мовою.

Дисертація викладена на 250 сторінках друкованого тексту, з яких 187 сторінок основного тексту, і складається з анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, аналітичного огляду літератури, загальної характеристики обстежених пацієнтів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і трьох додатків. Дисертація містить 49 таблиць і 64 рисунки, що забезпечує належне табличне і графічне представлення результатів дослідження. Список використаної літератури складається з 279 сучасних джерел, з яких 271 іноземних.

У вступі дисертантом обґрунтовано вибір теми дослідження, коротко висвітлено сучасний стан проблеми РА, коморбідного з алекситимією, і обґрунтовано актуальність і доцільність проведення власного дослідження. Робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, і є фрагментом теми: «Маркери важкості перебігу та предиктори резистентності до лікування основних ревматичних захворювань» (№ державної реєстрації 0121U100280), співвиконавцем якої є автор. Об'єкт і предмет дослідження визначені вірно. У вступі також наведено вичерпний перелік і коротку характеристику використаних методів дослідження. Мета роботи відповідає темі дисертації, завдання, у кількості 8, логічно підпорядковані темі і повною мірою розкривають її. Наведені дисертантом відомості щодо наукової новизни і практичного значення дисертаційного дослідження обґрунтовані його результатами і відповідають даним, наведеним у розділах дисертації. Впровадження результатів

дослідження у практику охорони здоров'я підтверджено відповідними актами. У вступі також міститься інформація щодо особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертації, публікацій за результатами дисертаційного дослідження, і загальна характеристика дисертації.

У аналітичному огляді літератури (розділ 1) дисертантом критично проаналізовано дані сучасних досліджень з проблеми РА, патогенетичних механізмів, клінічної симптоматики, діагностики і перспектив лікування РА, а також щодо алекситимії, як чинника модифікації клінічного перебігу РА, і фізіологічної та патогенетичної ролі GDNF у випадку РА. Розділ викладений на 37 сторінках, написаний грамотною літературною мовою і свідчить про вміння автора працювати з науковою літературою.

У другому розділі, викладеному на 8 сторінках, наведена інформація щодо загальної характеристики обстежених і використаних у дослідженні методів. Дослідження проведено відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини 1964-2000 років, GCP (2018 року), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 року), а також у відповідності до наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 року. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протоколи № 9 від 20.10.2021 року та № 7 від 27 травня 2024 року).

Третій розділ містить детальну інформацію щодо здійсненої автором валідація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (The Disability Rating Index). Наведено дані щодо процедури перекладу, валідації та крос-культурної адаптації опитувальника, а також щодо оцінки надійності та валідності україномовної версії. Висока надійність, валідність та внутрішня узгодженість україномовної версії опитувальника DRI підтверджена високими значеннями коефіцієнта альфа-Кронбаха тест / ретест: 0,907 / 0,900, та внутрішньокласового коефіцієнту кореляції: $r=0,999$, $p<0,01$. Третій розділ викладений на 8 сторінках.

У четвертому розділі, викладеному на 18 сторінках, наведено дані щодо поширеності та особливостей проявів алекситимії у хворих на РА, клінічних особливостей РА за наявності та відсутності алекситимії, а також щодо кореляцій між показниками за шкалою алекситимії і клінічними індикаторами РА. Автором встановлено обтяжливий вплив алекситимії на клінічний перебіг РА, що підтверджено аналізом показників DAS-28, SDAI, CDAI, HAQ, DRI та наявністю значущих кореляційних зв'язків показника TAS-20 з показниками DAS-28, SDAI, CDAI, HAQ і DRI.

П'ятий розділ містить інформацію щодо результатів дослідження вмісту GDNF у плазмі крові хворих на РА, а також його зв'язок з наявністю алекситимії. Дисертантом встановлено помірні рівні GDNF у плазмі крові хворих на РА, за незначимо вищого рівня у хворих з алекситимією. Важливим результатом дослідження є встановлення і підтвердження факту, що алекситимія істотно модифікує фізіологічні механізми GDNF, що проявляється у погіршенні показників активності РА, функціональної здатності, стану психічної сфери та якості життя хворих з алекситимією і вищими рівнями GDNF. Розділ викладений на 33 сторінках.

У шостому розділі, викладеному на 22 сторінках, містяться отримані дисертантом дані щодо стану психоемоційної сфери та якості життя хворих на РА з коморбідною алекситимією. Автором встановлено асоційованість алекситимії з тривожними і депресивними розладами помірної та легкої виразності, а також зі зниженням якості життя і психосоціального функціонування хворих.

У сьомому розділі наведено результати аналізу ефективності стандартної терапії РА за наявності алекситимії. Дисертантом встановлено, що стандартне лікування РА є недостатньо ефективним, особливо у хворих з алекситимією, а алекситимія є предиктором важчого клінічного перебігу РА, меншої функціональної здатності і гіршого стану здоров'я пацієнтів, більшої вираженості депресивних і тривожних проявів, а також предиктором резистентності до лікування. Автором також визначено, що вищий рівень

GDNF без урахування алекситимії не може вважатися надійним предиктором важкості перебігу РА і резистентності до лікування, оскільки алекситимія спотворює фізіологічні та патогенетичні механізми GDNF; при цьому підвищений рівень GDNF за наявності алекситимії може розглядатися як предиктор важкого перебігу РА, а знижений – як предиктор резистентності до лікування. Сьомий розділ викладений на 29 сторінках.

У аналізі та узагальненні результатів дослідження, викладеному на 20 сторінках, дисертант критично порівнює результати власного дослідження із вже відомими науковими даними, і окреслює сучасні уявлення щодо патогенезу, клінічної феноменології, особливостей вмісту GDNF та діагностичних підходів у випадку РА з урахуванням отриманих у дисертаційному дослідженні результатів.

Висновки, у кількості 8, є логічним завершенням дисертації, повністю обґрунтовані даними дослідження, відповідають завданням дослідження і розкривають його мету і тему.

Три практичних рекомендації визначають напрямки практичного використання результатів дисертаційного дослідження.

У цілому дисертація Шалковського Є.І. є завершеною науковою працею, що вирішує важливе теоретичне і практичне завдання сучасної ревматології щодо підвищення ефективності діагностики РА, коморбідного з алекситимією, на основі вивчення патогенетичної ролі GDNF.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертаційне дослідження є практично спрямованим. Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у практичній роботі лікарів-ревматологів, терапевтів, сімейних лікарів, медичних психологів. Дані дисертаційного дослідження можуть бути також використані у

навчальному процесі на додипломному та післядипломному рівнях для підготовки лікарів за спеціальностями «Медицина» та «Медична психологія».

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Під час ознайомлення із матеріалами дисертації суттєвих недоліків і помилок не виявлено. Окремі стилістичні неточності та описки не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації і не зменшують її теоретичну і практичну цінність.

У рамках наукової дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

1. Чи враховувалася Вами наявність у обстежених пацієнтів інших супутніх захворювань, що супроводжуються больовим синдромом та нейрозапаленням, що могли б вплинути на рівень GDNF у плазмі крові?

2. Загалом у обстежених Вами хворих був виявлений помірний рівень GDNF у плазмі крові. Чи були у Вашій вибірці пацієнти з екстремальними значеннями вмісту GDNF (дуже високими і дуже низькими), і як це було пов'язано з клінічними особливостями РА?

3. Вами визначено, що за наявності алекситимії підвищений рівень GDNF може розглядатися як маркер важчого перебігу РА, а знижений рівень GDNF – як предиктор резистентності до лікування. Чим Ви можете це пояснити?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Під час перевірки дисертації «StrikePlagiarism.com» запозичень з інших наукових робіт не виявлено, рівень оригінальності тексту склав 90,48 %. Виявлені текстові збіги є із науковими публікаціями дисертанта за темою дисертації, які наведено у переліку публікацій, а також окремі загальноживані фрази і посилання на літературні джерела. За результатами перевірки тексту

дисертації не виявлено ознак плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації даних, інших порушень академічної доброчесності.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

За актуальністю, обсягом та змістом проведених досліджень, достовірністю та науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, висвітленням результатів роботи у наукових публікаціях, а також за оформленням дисертація Шалковського Євгенія Ігоровича «Алекситимія у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора» повністю 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 від 12.01.2022 р. № 44, зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ від 21.03.2022 р. № 341, від 19.05.2023 р. № 502, і від 03.05.2024 р. № 507, оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор Шалковський Євгеній Ігорович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

д.мед.н., професор,

професор ЗВО кафедри сімейної медицини

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

Уляна АБРАГАМОВИЧ