

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,**

**доцента ЗВО кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кандидата медичних наук, доцента Федькова Дмитра Леонідовича 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**

Серед найбільш актуальних і важливих питань сучасної ревматології одне з провідних місць належить діагностиці і лікуванню ревматоїдного артриту (РА). РА характеризується високою поширеністю (0,25% – 1,5%), що виявляє тенденцію до стабільного зростання, прогресуючим перебігом зі значною варіабельністю клінічних проявів, а також суттєвим негативним впливом на якість життя та функціональні можливості пацієнтів.

Попри численні дослідження, етіологія і патогенез РА досі до кінця не з'ясовані, а існуючі методи лікування не забезпечують належної ефективності. У зв'язку з цим особливої актуальності набувають комплексні дослідження, які об'єднують вивчення різних аспектів патогенезу РА, а також взаємозв'язків патогенетичних, клінічних, соціально-демографічних, імунологічних та

інших важливих чинників у визначенні клінічного перебігу та ефективності лікування РА. Дисертаційне дослідження Є.І. Шалковського спрямоване саме на комплексну оцінку ролі соціально-демографічних, клінічних, імунобіологічних та індивідуально-психологічних чинників у патогенезі та клінічній феноменології РА, а також на визначення впливу цих факторів на ефективність сучасної терапії РА, що дає можливість визначити шляхи удосконалення існуючих діагностичних та лікувальних підходів, і, відтак, покращити якість діагностики та лікування РА.

Одним з факторів, обраних автором для дослідження, є алекситимія, що розглядається в сучасній медицині не лише як психологічний, а й як клінічний феномен. У ряді досліджень встановлено асоційованість алекситимії з важчим клінічним перебігом соматичних захворювань, а також з гіршими клінічними результатами лікування. Алекситимія при РА виявилася тісно пов'язаною з інтенсивністю болю, виразністю запалення та психологічним дистресом. При цьому у сучасній науковій літературі наголошується на необхідності більш широких досліджень ролі алекситимії у патогенетичних механізмах та клінічній феноменології РА, а також вивченні впливу алекситимії на ефективність лікування РА.

У складному патогенезі РА важливу роль відіграють нейропептиди, зокрема, гліальний нейротрофічний фактор (GDNF), що бере участь у регуляції нейрозапалення та болю. Дослідження GDNF при РА є нечисленими, а його особливості з урахуванням алекситимії взагалі не вивчені. Дані щодо патогенетичної ролі GDNF та його зв'язку з клінічними особливостями РА, а також щодо ефективності лікування РА у хворих з різним вмістом GDNF, мають важливе теоретичне значення для розуміння патогенетичних механізмів РА, і практичне значення для визначення перспективних напрямків удосконалення терапії РА.

Виходячи з викладеного, тема дисертаційного дослідження Є.І. Шалковського актуальна, своєчасна, а саме дослідження має важливе наукове теоретичне та практичне значення.

## ***2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача***

Дисертаційна робота Є.І. Шалковського виконана у відповідності до плану наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, і є фрагментом науково-дослідної теми «Маркери важкості перебігу та предиктори резистентності до лікування основних ревматичних захворювань» (№ державної реєстрації 0121U100280), а дисертант є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Аналітичне опрацювання значної кількості сучасних літературних джерел, з яких переважна більшість іноземні, дало можливість охарактеризувати сучасний стан проблеми, якій присвячено дисертаційне дослідження, а також визначити питання, які залишаються невирішеними або дані з яких суперечливі. Методологічний апарат дослідження підібраний грамотно, у відповідності до мети і завдань дослідження. Використані у дослідженні методики є загальноприйнятими, інформативними, і широко використовуються у наукових дослідженнях. Методи статистичної обробки даних, застосовані автором, є сучасними, відповідають особливостям даних, і забезпечують необхідну доказовість результатів, що виносяться на захист. Графічна інтерпретація і табличний матеріал містять повну інформацію, що підтверджує результати дослідження, а текстове супроводження є логічним, послідовним, і дозволяє розкрити всі основні наукові положення дисертації.

Наукові публікації за темою дисертаційного дослідження відображують усі основні положення дисертаційної роботи, і виконані на високому науковому рівні.

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

У дисертаційній роботі вперше встановлено поширеність алекситимії у хворих на РА в українській когорті хворих, і встановлено відсутність значущих відмінностей у поширеності алекситимії у чоловіків та жінок.

Ґрунтуючись на результатах комплексного аналізу, дисертантом доведено пов'язаність коморбідності з алекситимією у хворих на РА з більш високою активністю захворювання, що підтверджується результатами обстеження з використанням шкал DAS-28, SDAI, CDAI, з погіршенням стану здоров'я і функціональної здатності хворих, що підтверджується гіршими показниками за шкалами ВАШ, HAQ і DRI, вищими рівнями депресії і тривоги, що підтверджується більш високими показниками за шкалами HDRS, BDI і HARS), та нижчою якістю життя з нижчими показниками за SF-36. Дисертантом встановлено наявність значущих прямих кореляцій між показником алекситимії за TAS-20 та показниками клінічних індикаторів DRI, ВАШ, DAS-28, HAQ, SDAI і CDAI.

Автором вперше визначено вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА з коморбідною алекситимією, і доведено асоційованість алекситимії з незначним підвищенням рівня GDNF. За результатами дослідження встановлено, що рівень GDNF у плазмі за відсутності алекситимії не впливає на клінічну активність РА, стан здоров'я і функціональну здатність хворих, а за наявності алекситимії гірші показники активності РА, зокрема, ШОЕ, DAS-28, ВАШ, HAQ, індикатори важкості депресії HDRS і BDI і якості життя асоційовані з вищими рівнями GDNF. Одержані дані дозволили дисертанту зробити висновок про викривлення фізіологічних та патогенетичних механізмів GDNF під впливом алекситимії.

У дисертаційному дослідженні вперше дана комплексна характеристика стану психоемоційної сфери у хворих на РА з урахуванням фактора

алекситимії, що дало можливість встановити асоційованість алекситимії з депресивними і тривожними розладами помірної важкості, і прямі кореляції між вищою активністю РА, гіршими показниками функціональної здатності та стану здоров'я пацієнтів і виразністю депресії і тривоги.

Дисертантом виконано комплексний аналіз ефективності лікування РА з урахуванням алекситимії та рівня GDNF, і встановлено, що стандартна терапія не призводить до ремісії у хворих з алекситимією, і не запобігає високій активності РА майже у третини хворих, а також продемонстровано низьку ефективність стандартної терапії РА. Визначено асоційованість вищих рівнів GDNF з дещо кращою динамікою показників клінічної активності та функціонального стану хворих.

У ході дисертаційного дослідження дисертантом вперше встановлено відмінності між групами хворих на РА без та з алекситимією щодо вищої резистентності до лікування та важчих клінічного перебігу, функціональної здатності, виразності депресивних і тривожних проявів у хворих з супутньою алекситимією. Одержані дані дали автору підстави зробити висновок, що наявності алекситимії підвищений рівень GDNF може вважатися маркером важчого перебігу РА, а знижений рівень GDNF – маркером резистентності до терапії.

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

Відповідно до теми дисертації дисертантом були сформульовані мета і завдання дослідження, а також визначений перелік методів дослідження, які повною мірою відповідають меті і завданням. Усі використані у дослідженні методи, клінічні, лабораторні, інструментальні та психодіагностичні методики є надійними, валідними, і забезпечують належний рівень об'єктивності при проведенні дослідження.

Підбір пацієнтів, а також критерії включення та невключення у дослідження відповідають меті і завданням дослідження. Дисертаційне дослідження базується на обстеженні достатньої кількості хворих на РА і достатній тривалості спостереження. Виконання інструментальних та біохімічних досліджень проводилося у сертифікованих лабораторіях. Статистичний аналіз даних дослідження проведений ретельно, застосовані методи аналізу відповідають характеру даних і завданням дослідження. Висновки дисертаційного дослідження ґрунтуються на результатах ретельного аналізу даних.

Отримані результати, наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, відповідають темі дисертації і є науково обґрунтованими.

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

Дисертант продемонстрував високий рівень наукового підходу до дослідження та належні вміння вирішувати поставлені наукові завдання. Мета, завдання, об'єкт, предмет, методи дослідження, його дизайн і послідовність проведення, збір первинного матеріалу, його аналіз, таблична, графічна і текстова інтерпретація повністю узгоджуються між собою, дослідження реалізовано на високому рівні, а одержані у ньому висновки повністю обґрунтовані.

Вивчення дисертаційної роботи Є.І. Шалковського дозволяє стверджувати, що зазначена робота виконана на високому науковому рівні, а дисертант оволодів методологією наукової діяльності відповідно до вимог, що висуваються до здобувачів ступеня доктора філософії.

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

Дисертаційне дослідження Є.І. Шалковського має вагоме теоретичне і практичне значення. Теоретичне значення результатів дослідження полягає у поглибленні та розширенні сучасних наукових уявлень про патогенетичні механізми та клінічні прояви РА з урахуванням алекситимії, у визначенні ураженості хворих на РА алекситимією в українській когорті пацієнтів, визначенні гендерних та вікових особливостей поширення алекситимії, виявленні факторів, що впливають на клінічний перебіг РА, психоемоційний стан та якість життя хворих, визначенні рівня GDNF у плазмі крові хворих на РА, коморбідного з алекситимією, а також у аналізі ефективності стандартної терапії РА у хворих з алекситимією та без неї, і визначенні маркерів резистентності до лікування.

Практичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає у покращенні діагностики РА за рахунок валідизації і крос-культурної адаптації опитувальника «The Disability Rating Index», визначенні значущих факторів, що мають вплив на перебіг РА, встановленні патогенетичної ролі GDNF і застосуванні даних оцінки алекситимії та рівня GDNF в якості маркерів важкості перебігу і терапевтичної резистентності при РА.

Практичні рекомендації, сформульовані дисертантом, впроваджені у практику охорони здоров'я та підготовку здобувачів вищої медичної освіти, про що свідчать надані акти впровадження 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» та Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

## ***7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому***

Дисертація Є.І. Шалковського є цілісною завершеною науковою працею, оформленою у відповідності до встановлених вимог.

У вступі наведено обґрунтування теми дослідження, надано стислу інформацію про актуальність теми, зазначено інформацію про належність теми дослідження до плану наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Наведені у вступі визначення об'єкту і предмета дослідження відповідають темі дисертації. Перелік методів дослідження повністю узгоджується з текстовим, табличним і графічним змістом основних розділів. Формулювання наукової новизни та практичного значення результатів дослідження випливають з його результатів і є обґрунтованими. Вступ містить також дані про особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації та наукові публікації, а також відомості про загальну характеристику дисертації.

У першому розділі (огляд літератури) наведено результати критичного опрацювання дисертантом значної кількості літературних джерел за темою дослідження (більшість з яких за останні 5 років). Перший розділ свідчить про глибоке вивчення дисертантом проблеми дослідження та опанування методології роботи з літературними джерелами.

Другий розділ містить дані щодо послідовності виконання дослідження та детальний опис використаних дисертантом методик і засобів. У цьому розділі дисертантом зазначено, що дане дослідження відповідає положенням 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), і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 року, а протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, що підтверджено протоколами № 9 від 20.10.2021 року та № 7 від 27 травня 2024 року.

У третьому розділі наведено дані щодо процедури і результатів валідації та крос-культурної адаптації україномовної версії опитувальника The Disability Rating Index. Здійснена автором валідація та крос-культурна адаптація DRI має важливе значення для покращення якості діагностики РА в



україномовній когорті пацієнтів. Проведена оцінка підтвердила високу надійність, валідність та внутрішню узгодженість україномовної версії опитувальника DRI.

Четвертий розділ містить дані вивчення поширеності алекситимії у хворих на РА, з урахуванням гендерного фактора та наявності алекситимії, результати аналізу впливу алекситимії на важкість перебігу РА, активність захворювання, функціональну здатність пацієнтів, і доведено асоційованість алекситимії з більш важким рентгенологічними стадіями РА, вищими маркерами активності РА: ШОЕ, DAS-28, SDAI, CDAI, загальної оцінки здоров'я за ВАШ і HAQ, індексу непрацездатності DRI. У цьому розділі також наведено дані кореляційного аналізу щодо наявності значущих прямих кореляційних зв'язків помірною і слабкою ступеня між показниками за TAS-20 та тривалістю захворювання на РА, показниками активності DAS-28, SDAI і CDAI, загальної оцінки здоров'я ВАШ і HAQ, а також з індексом непрацездатності DRI. Дисертантом встановлено, що хворі на РА за наявності алекситимії мають ризик високої активності у 5 разів вищий, а швидкого прогресування до тяжких рентгенологічних стадій та втрати працездатності у 4 та 6 разів, відповідно, вищий ніж хворі на РА без алекситимії. Одержані дані дозволяють зробити висновок, що наявність алекситимії асоційована з гіршими показниками клінічного перебігу захворювання на РА, довшою тривалістю і вищою активністю захворювання, гіршою функціональною здатністю пацієнтів та станом здоров'я, а алекситимія є маркером високої активності, швидкого прогресування та втрати функціональної здатності у хворих на РА.

У п'ятому розділі дисертантом наведено дані щодо вмісту GDNF у плазмі крові хворих на РА ( $3,73 \pm 2,59$  пг/мл) при незначуще вищому вмісті GDNF у хворих з алекситимією:  $4,08 \pm 2,87$  пг/мл проти  $3,48 \pm 2,37$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). Автором виявлено спотворення алекситимією фізіологічних механізмів GDNF, що підтверджено гіршими показниками активності РА, стану здоров'я і функціональної здатності хворих, більшою виразністю

афективних порушень та гіршою якістю життя за наявності алекситимії та більш високих рівнів GDNF.

Шостий розділ присвячений опису особливостей психоемоційного реагування хворих на РА з урахуванням фактора алекситимії. Дисертантом встановлено значну поширеність серед хворих на РА депресивних і тривожних проявів, переважно помірної (у хворих з алекситимією) та легкої (у хворих без алекситимії) важкості. Автором виявлено зв'язок виразності депресії і тривоги з клінічною симптоматикою РА, з суттєвим впливом алекситимії на спотворення психоемоційного реагування, і викривлення зв'язків між соматичними і психологічними чинниками у патогенезі РА. Дисертантом також виявлено істотне зниження якості життя у хворих на РА, більш суттєве у пацієнтів з алекситимією.

Сьомий розділ містить дані щодо оцінки ефективності стандартної терапії РА залежно від наявності алекситимії та рівнів GDNF в крові. Проведений дисертантом аналіз дозволив йому зробити висновок про недостатню ефективність стандартної терапії РА. Найгірші результати лікування було виявлено у хворих з алекситимією, що дозволило вважати алекситимію маркером більш важкого клінічного перебігу РА, гіршої функціональної здатності і стану здоров'я пацієнтів, важчої депресії і тривоги, і маркером резистентності до лікування. Важливим результатом дослідження, викладеним у цьому розділі, є обґрунтування висновку, що вищий рівень GDNF без урахування алекситимії не може вважатися надійним маркером важкості перебігу РА і резистентності до лікування, внаслідок спотворення алекситимією фізіологічних та патогенетичних механізмів GDNF, тоді як підвищений рівень GDNF за наявності алекситимії може розглядатися як маркер більш важкого перебігу РА, а знижений рівень як маркер резистентності до лікування РА.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження містить виконаний дисертантом критичний аналіз одержаних у дослідженні даних та співставлення їх з наявними даними наукової літератури.

Вісім висновків логічно випливають з одержаних у дисертаційному дослідженні даних, є обґрунтованими його результатами, і повністю відповідають меті і завданням дослідження.

У трьох практичних рекомендаціях містяться пропозиції автора щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці охорони здоров'я.

Вивчення дисертації дозволяє дати високу оцінку її змісту, і вважати її цілісною завершеною науковою працею.

### ***8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці***

Результати, викладені у дисертаційному дослідженні, можуть бути в подальшому впроваджені у практику охорони здоров'я для використання лікарями-ревматологами, терапевтами, лікарями загальної практики-сімейної медицини, а також лікарями-психологами. Методичні розробки за результатами дисертаційного дослідження можуть використовуватися у навчальному процесі при підготовці здобувачів вищої освіти за спеціальностями галузі 22 «Охорона здоров'я».

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

Дисертація оформлена відповідно до вимог чинного законодавства, викладена українською мовою на 250 сторінках друкованого тексту (187 сторінок основного тексту), містить анотації українською та англійською мовами, список публікацій здобувача, зміст, перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступ, огляд літератури, загальну характеристику обстежених пацієнтів і методів дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження,

висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел з 279 найменувань, та три додатки. У дисертації 49 таблиць і 64 рисунків, що є цілком достатнім для представлення отриманих даних.

Загальна оцінка дисертації позитивна. У тексті дисертації наявні окремі стилістичні та орфографічні помилки, які не впливають на результати і положення, що виносяться на захист, не знижують її наукової цінності, теоретичного і практичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків.

При вивченні дисертаційної роботи виникло декілька запитань дискусійного характеру, на які хотілося б почути відповіді дисертанта:

1. Чим був обґрунтований вибір методик для дослідження, зокрема оцінки рівня депресії?

2. Які статистичні методи використовували для зменшення впливу відмінностей у протиревматичній терапії на результати ефективності лікування?

3. Які напрямки удосконалення існуючих методів лікування РА, коморбідного з алекситимією, Ви вважаєте найбільш перспективними?

#### ***10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності***

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності: плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації даних, а результат первинної експертизи на наявність плагіату за допомогою програмного засобу «StrikePlagiarism» засвідчив високий рівень оригінальності тексту (90,48%). Усі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі, належать автору, а наявні текстові співпадіння пояснюються використанням загальноуживаних фраз, посиланнями на літературні джерела та власні наукові публікації автора за результатами дисертаційного дослідження.

#### ***11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам***

Дисертаційна робота Шалковського Євгенія Ігоровича на тему: «Алекситимія у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора», в якій представлено нове вирішення актуальної задачі сучасної ревматології щодо підвищення ефективності діагностики РА, коморбідного з алекситимією, на основі вивчення патогенетичної ролі GDNF, є самостійною завершеною науковою працею, виконаною на високому науковому рівні.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, методичним і теоретичним рівнем, повнотою оприлюднення результатів дослідження зазначена дисертаційна робота 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 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507. Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Шалковський Євгеній Ігорович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

***Офіційний опонент:***

***кандидат медичних наук, доцент***

***доцент ЗВО кафедри внутрішньої***

***медицини №3 Національного медичного університету***

***імені О.О. Богомольця***

***Дмитро ФЕДЬКОВ***