

Відгук

доктора медичних наук, професора, головного наукового співробітника відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України Проценко Галини Олександрівни на дисертаційну роботу аспірантки кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Василець Вікторії Вікторівни

на тему: «Алекситимія у хворих на анкілозивний спондиліт: патогенетичне значення мозкового нейротрофічного фактора (BDNF)», що подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» до спеціалізованої вченої ради ДФ 05.600.145 ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України, створеної наказом ректора ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова від 30.05.2025 р.

№ 88

1. Ступінь актуальності обраної теми. Анкілозивний спондиліт (АС) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної ревматології. АС, що є найпоширенішою серонегативною спондилоартропатією, уражає близько 1,5% населення, переважно працездатного віку, характеризується прогресуючим перебігом, і пов'язаний з важкими ускладненнями у вигляді анкілозів, ентезиту і артриту, а також позасуглобовими порушеннями, що можуть призводити до істотного погіршення функціональних можливостей хворих, інвалідності та погіршення здатності до самообслуговування. АС тісно пов'язаний з іншою патологією, опосередкованою системним запаленням і обмеженням рухливості у хребті: серцево-судинними, респіраторними захворюваннями, переломами хребців та травмами спинного мозку. Слід зазначити, що в Україні наразі має місце гіподіагностика АС, що призводить до виявлення захворювання на пізніх стадіях, коли лікувальні та реабілітаційні можливості значною мірою втрачені або обмежені. Це

актуалізує пошук шляхів удосконалення існуючих діагностичних підходів при АС з метою раннього виявлення груп пацієнтів з найбільш несприятливим перебігом захворювання для забезпечення своєчасного лікування.

Необхідно визнати, що сьогодні ефективність лікування АС є доволі низькою. Відсутність єдиної загальновизнаної концепції етіології і патогенезу АС, невизначеність патогенетичних механізмів, надзвичайно складний характер взаємодії окремих факторів у патогенезі захворювання зумовлює істотні труднощі у розробці лікувальних підходів при АС. У зв'язку з цим зростає роль наукових досліджень, спрямованих на вивчення патогенетичних механізмів АС, що можуть стати основою для розробки удосконалених підходів до діагностики та лікування АС. Сьогодні очевидно, що патогенетичні механізми АС є надзвичайно складними, і включають імунобіологічні, мікробіологічні, нейрохімічні, психосоматичні та інші компоненти. Вивчення ролі цих компонентів у патогенезі АС має важливе теоретичне значення для комплексного розуміння причин, механізмів та клінічних проявів захворювання, а також практичне значення для удосконалення існуючих діагностичних та лікувальних підходів.

Останніми десятиліттями зростає увага дослідників до вивчення ролі психологічних факторів у патогенезі та клінічному перебігу соматичних захворювань. Науковими дослідженнями доведено обтяжуючий вплив несприятливих змін у психоемоційній сфері на підтримку і прогресування патологічного процесу при багатьох автоімунних захворюваннях. Водночас, механізми такого зв'язку залишаються нез'ясованими, що визначає необхідність подальших досліджень особливостей психоемоційного реагування хворих, та зв'язку психопатологічних проявів з клінічною симптоматикою та патодинамікою АС.

У дисертаційному дослідженні Василець В.В. вивчені особливості впливу на перебіг та ефективність лікування хворих на АС однієї з важливих індивідуально-психологічних характеристик – алекситимії. Алекситимія проявляється порушенням здатності до ідентифікації та опису почуттів,

емоцій та соматичних відчуттів. Вона може істотно погіршити своєчасну діагностику та зменшити ефективність лікування АС, тому своєчасне виявлення пацієнтів з ознаками алекситимії має важливе значення для покращення результатів діагностичних та лікувальних заходів. Слід зазначити, що на даний час вплив алекситимії на клінічні прояви АС вивчений недостатньо, а питання впливу алекситимії на ефективність лікування АС практично не досліджувалися.

Серед патогенетичних механізмів АС важливе місце належить біохімічній складовій, у тому числі нейротрофінам. Ці нейропептиди, що беруть участь у регуляції синаптичної пластичності, нейрозапалення та нейрогенезу, ноцицепції, а також ангиогенезу і виживання ендотелію, досі залишаються майже недослідженими. Одним з найбільш важливих нейротрофінів є мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), який може відігравати суттєву роль у патогенетичних механізмах АС, однак, патогенетична роль BDNF при АС наразі залишається нез'ясованою.

Виходячи з цього, дисертаційне дослідження Василюк В.В., метою якого є підвищити ефективність діагностики АС, коморбідного з алекситимією, на основі визначення патогенетичної ролі BDNF, встановлення клініко-функціональних особливостей захворювання та предикторів резистентності до лікування, є актуальним, важливим, і має вагоме наукове і практичне значення.

Дисертаційне дослідження відповідає плану наукових робіт кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Маркери важкості перебігу та предиктори резистентності до лікування основних ревматичних захворювань» (№ державної реєстрації 0121U100280).

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувачки. Дисертаційна робота відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація оформлена у вигляді рукопису українською мовою, виконана за класичною схемою і містить вступ, аналітичний огляд літератури за темою дослідження, розділ з описом контингенту обстежених пацієнтів і методів дослідження, п'ять розділів власних досліджень авторки, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, та три додатки.

У дисертації 44 таблиці і 45 рисунків, які дають можливість наочно презентувати результати дослідження.

У списку літератури 296 джерел, переважно англомовних (282 найменування), літературні джерела є сучасними і відповідають темі дисертації.

Структурні елементи дисертації оформлені відповідно до вимог, і містять необхідну інформацію про обґрунтування, планування, організацію, проведення, результати та висновки дисертаційного дослідження.

У вступі наведено дані про актуальність теми дослідження, його зв'язок з науковими програмами, планами, темами, об'єкт і предмет дослідження, методи дослідження, мету і завдання дослідження, наукову новизну одержаних результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувачки, апробацію результатів дисертації, публікації за темою дисертаційного дослідження, а також про об'єм і структуру дисертації.

У огляді літератури за темою дослідження (перший розділ) висвітлено сучасні наукові дані щодо поширеності АС, його медичного та соціального значення, відомі патогенетичні механізми та клінічні прояви. Окремо розглянуто зміни у психоемоційній сфері та якості життя і соціального функціонування хворих та їх зв'язок з перебігом захворювання. Здобувачкою приділено увагу висвітленню питання алекситимії та її впливу на патогенез і клінічні прояви АС. Висвітлено також наявні наукові дані щодо патогенетичної ролі BDNF при різних захворюваннях, включаючи автоімунні, і, зокрема, АС, і визначено невирішені питання. Дисертанткою також проаналізовано сучасні підходи до менеджменту та лікування АС. Аналіз

наукової літератури виконаний на високому рівні, характеризується єдністю змісту і послідовністю викладання.

У другому розділі здобувачкою наведено дані про загальну характеристику обстежених хворих і методів дослідження. У цьому розділі детально описаний дизайн дослідження, його етапи, наведено критерії включення і не включення пацієнтів до дослідження, відомості про клінічні бази дослідження. Розділ містить також дані щодо відповідності дисертаційного дослідження вимогам біоетики (Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Good Clinical Practice та інших), а також дані протоколів комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, якими схвалено проведення даного дослідження.

Застосовані здобувачкою методи дослідження: клінічні, соціально-демографічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні, повністю відповідні завданням дослідження. Методи статистичного аналізу є адекватними, сучасними, і дають можливість здобувачці обґрунтувати висновки та результати дослідження.

У третьому розділі здобувачкою наведено дані про здійснену нею кроскультурну адаптацію і валідізацію Торонтської шкали алекситимії (TAS-20). Переклад на українську мову, кроскультурна адаптація і валідізація шкали TAS-20 є вагомим внеском здобувачки у покращення виявлення алекситимії в україномовному середовищі. Слід також зазначити, що при виконанні даного дисертаційного дослідження для виявлення алекситимії у хворих на АС здобувачкою була використана адаптована і валідизована нею україномовна версія шкали TAS-20, що позитивно вплинуло на достовірність отриманих даних. У третьому розділі здобувачкою наданий детальний опис процедури перекладу, кроскультурної адаптації і валідизації шкали TAS-20, а також представлені результати апробації її у пацієнтів з АС в Україні.

У четвертому розділі здобувачкою представлені результати вивчення клінічних особливостей АС у хворих з наявністю та відсутністю алекситимії. Дослідження дозволило виявити значну поширеність алекситимії у хворих на АС (28,3% пацієнтів з алекситимією, 22,8% з можливою алекситимією). Вивчення особливостей клінічної активності, функціональної здатності, стану здоров'я, якості життя та психоемоційного реагування хворих на АС з урахуванням фактору алекситимії дало можливість здобувачці обґрунтувати несприятливий обтяжуючий вплив алекситимії на клінічний перебіг АС, функціональну здатність, стан здоров'я, якість життя та психоемоційне реагування хворих. Результати дослідження підкріплені статистичним аналізом і наочно представлені у табличному, графічному і текстовому вигляді.

У п'ятому розділі наведено дані щодо вивчення вмісту BDNF у плазмі крові хворих на АС з наявністю та відсутністю алекситимії. Результати дослідження засвідчили наявність зв'язку підвищеного вмісту BDNF у плазмі крові з АС, а також пов'язаність вищого рівня BDNF з більшою виразністю алекситимії. Крім того, дані досліджень, викладені здобувачкою у цьому розділі, свідчать про зв'язок вищих показників вмісту BDNF у плазмі крові з важчим клінічним перебігом АС, меншою функціональною здатністю, гіршим станом здоров'я та якістю життя, а також з меншою ефективністю лікування АС. Визнання підвищеного рівня BDNF у плазмі крові предиктором резистентності до лікування АС є важливим практичним висновком дисертаційного дослідження.

У шостому розділі здобувачкою представлені результати вивчення якості життя та стану психоемоційного реагування хворих на АС за наявності та відсутності алекситимії. Представлені дані засвідчили зв'язок алекситимії з низьким рівнем якості життя хворих на АС, а також з депресією, порушеннями сну та астеничними проявами. Важливим результатом дослідження стану психоемоційного реагування хворих на АС є виявлені здобувачкою ознаки вираженого депресивного розладу середнього і важкого ступеня, а також

серйозних розладів сну у хворих на АС з алекситимією, що становить окрему медичну та соціальну проблему, і вимагає персоналізації лікувальних заходів для цих пацієнтів.

У цьому розділі наведено результати вивчення ефективності стандартної терапії АС з урахуванням наявності алекситимії. Одержані здобувачкою результати мають важливе наукове і практичне значення для удосконалення існуючих підходів до лікування АС. Загалом у дослідженні було підтверджено недостатню ефективність стандартної терапії АС, що спонукає до пошуку шляхів удосконалення лікування та більшої індивідуалізації лікувальних заходів. Здобувачкою на підставі аналізу даних дослідження було встановлено несприятливий вплив алекситимії на ефективність лікування, що проявлялося значуще гіршими показниками динаміки активності запального процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану їх здоров'я і якості життя, а також психоемоційного реагування.

Сім висновків дисертаційного дослідження відповідають його завданням і у стислій формі містять усі основні наукові результати дисертаційного дослідження.

Три практичні рекомендації відповідають результатам дослідження і окреслюють можливості їх використання у практичній діяльності.

Список використаних джерел оформлений відповідно до Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання» і містить усі джерела, на які є посилання у тексті.

У додатках наведені відомості про публікацію результатів дисертації у фахових виданнях, апробацію результатів дисертації, а також представлені відбитки актів впровадження результатів дисертаційної роботи.

Аналіз дисертації Василюк В.В. дозволяє зробити висновок про високий рівень виконання дисертаційного дослідження і дати високу оцінку наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувачки. Такий висновок ґрунтується на актуальності теми дослідження, правильному формулюванні

мети і завдань дослідження відповідно до його теми, високому організаційному та методологічному рівні дослідження, обґрунтованості результатів та висновків адекватним статистичним аналізом, якісній презентації даних дослідження у дисертації та наукових публікаціях за її результатами.

3. Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів проведених здобувачкою досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Наукова новизна дисертаційного дослідження Василюк В.В. є вагомою.

У цьому дослідженні здобувачкою було вперше визначено поширеність алекситимії (з диференціацією виразності алекситимічних характеристик) у хворих на АС з урахуванням соціально-демографічних характеристик хворих, антропометричних показників, рентгенологічної стадії, фактору HLA-B27, а також тривалості захворювання.

Здобувачкою вперше було здійснено переклад на українську мову, валідизацію та кроскультурну адаптацію опитувальника Toronto Alexithymia Scale (TAS-20).

У дисертаційному дослідженні була вперше дана комплексна характеристика клінічного перебігу АС, активності захворювання, функціональної здатності, стану здоров'я, якості життя та психоемоційного реагування пацієнтів з АС в залежності від наявності та відсутності алекситимії.

Аналіз даних дослідження дозволив здобувачці встановити патогенетичну роль BDNF у хворих на АС з коморбідною алекситимією, а також визначити зв'язок BDNF з показниками активності захворювання, функціональною здатністю пацієнтів, їх станом здоров'я та якістю життя.

Здобувачкою вперше була дана характеристика особливостей емоційного реагування, якості сну, астеничних проявів та когнітивного функціонування хворих на АС за наявності та відсутності алекситимії.

Результати дослідження дозволили здобувачці вперше визначити предиктори ефективності лікування хворих на АС з коморбідною алекситимією та різними рівнями BDNF у сироватці крові.

Основні наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційного дослідження достатньо повно відображені у наукових публікаціях у фахових наукових виданнях. За темою дисертації було опубліковано 6 наукових праць, з яких 4 статті у фахових наукових виданнях України відповідно до переліку МОН України, і 2 тез у матеріалах наукових конференцій. Основні результати дослідження були висвітлені здобувачкою на 4 наукових конференціях і форумах міжнародного і загальнодержавного рівня.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Представлені у дисертації результати, наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані здобувачкою, науково обґрунтовані і відповідають темі дисертації.

Виконанню дисертаційного дослідження передував якісний ґрунтовний аналіз значного обсягу сучасної наукової літератури з проблеми дослідження, визначення найбільш актуальних з числа невирішених питань, що мають вагоме теоретичне і практичне значення, що дозволило здобувачці обґрунтувати необхідність проведення власного дослідження.

Обсяг вибірки пацієнтів, залучених до дослідження (127 осіб) є достатнім для забезпечення необхідної репрезентативності результатів. Поділ пацієнтів на дослідницькі групи обґрунтований метою і завданнями дослідження, кількість спостережень у кожній групі достатня.

Методологічне забезпечення дослідження виконано на високому рівні. Методи дослідження адекватні його завданням. Застосовані здобувачкою методики оцінки активності АС, функціональної здатності, стану здоров'я, якості життя та психоемоційного реагування пацієнтів загальноприйняті, використовуються у наукових дослідженнях та практичній діяльності.

Дослідження вмісту BDNF у плазмі крові виконано у сертифікованій лабораторії за затвердженою виробником методикою. Інструментальні та лабораторні дослідження виконані в умовах державних сертифікованих лабораторіях кваліфікованими фахівцями.

Усі результати дослідження підтверджені статистичним аналізом, виконаним з використанням відповідних сучасних методів.

Висновки та наукові положення дисертації впливають з її результатів, є обґрунтованими і достовірними.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачкою методологією наукової діяльності. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачкою методологією наукової діяльності є високим. Достовірність даних дисертаційного дослідження не викликає сумнівів. Наукові положення дисертації базуються на достатній кількості спостережень, використанні адекватних методів дослідження, сучасних інформативних та надійних методик, лабораторних, інструментальних та імуноферментних методів, якісному статистичному аналізі, грамотному і повному представленні результатів дослідження у формі таблиць, діаграм та текстового опису. Висновки дисертаційного дослідження ґрунтуються на його результатах і підтверджені наведеними у тексті дисертації даними.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Теоретичне значення результатів дослідження полягає в одержанні нових наукових даних щодо поширеності алекситимії серед хворих на АС з урахуванням соціально-демографічних факторів, рентгенологічної стадії та поширеності HLA-B27.

Вагоме теоретичне значення має надана здобувачкою комплексна характеристика клінічного перебігу АС, активності захворювання, функціональної здатності, стану здоров'я, якості життя та психоемоційного

реагування пацієнтів з АС з урахуванням фактору алекситимії, що суттєво розширило наявні наукові дані щодо ролі алекситимії у патогенезі та клінічному перебігу АС.

Значну теоретичну цінність має визначення патогенетичної ролі BDNF при АС за наявності та відсутності алекситимії, а також встановлення зв'язку BDNF з клінічними характеристиками АС, якістю життя та психосоціального функціонування хворих.

Теоретичне значення для ревматологічної науки і суміжних спеціальностей має визначена здобувачкою характеристика особливостей психоемоційного реагування хворих на АС з урахуванням фактору алекситимії.

Важливе теоретичне значення має визначення предикторів ефективності лікування хворих на АС з коморбідною алекситимією, а також зв'язку вмісту BDNF у плазмі з результативністю терапії.

Практичне значення результатів дослідження полягає в удосконаленні існуючих діагностичних та лікувальних підходів при АС залежно від наявності проявів алекситимії та вмісту BDNF у плазмі крові.

Вагоме практичне значення дисертаційного дослідження полягає у перекладі на українську мову, валідазації та кроскультурній адаптації опитувальника Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). Наявність валідної україномовної версії істотно покращує якість виявлення пацієнтів з алекситимією в україномовній популяції, що має важливе значення не лише для ревматології, а й для всієї медичної галузі, а також для прикладної психології.

Виділення актуальних клінічних та біохімічних предикторів резистентності до терапії АС, коморбідного з алекситимією, здійснене здобувачкою, дає можливість персоніфікувати лікувальні заходи при АС і покращити ефективність лікування.

Сформульовані за результатами дисертаційного дослідження рекомендації застосовуються у практичній діяльності лікувальних закладів та навчанні студентів медичних спеціальностей.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Зміст дисертації повністю відповідає її темі, меті та завданням. У дисертації наведені нові актуальні наукові дані щодо патогенезу, клінічних проявів та ефективності лікування АС з коморбідною алекситимією, що мають вагому наукову та практичну цінність. Дисертація є завершеною працею, виконаною особисто здобувачкою і повністю відповідає встановленим вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертації рекомендовані до використання у практиці охорони здоров'я, зокрема, у практиці лікарів-ревматологів, терапевтів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів-психологів. Наукові результати дисертації можуть бути використані у навчальному процесі медичних університетів.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувачки. Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає. Наявні незначні стилістичні помилки не впливають на якість дисертації і не знижують її позитивну оцінку.

В порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді дисертантки на наступні запитання:

1. Яким чином алекситимія впливає на клінічні характеристики АС і об'єктивні індикатори важкості захворювання?
2. Чи досліджувалися Вами вікові та гендерні відмінності вмісту BDNF у плазмі крові у хворих на АС?

3. Чи можливий вплив на виразність алекситимії у хворих на АС, і які шляхи такого впливу Ви вважаєте найбільш ефективними?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Ознак порушень академічної доброчесності у формі плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації даних у дисертації Василюк В.В. не встановлено. У дисертації наявні поодинокі збіги з власними науковими публікаціями здобувачки, загальновживаними термінами і фразами, які не вважаються порушеннями академічної доброчесності.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Василюк Вікторії Вікторівни на тему: «Алекситимія у хворих на анкілозивний спондиліт: патогенетичне значення мозкового нейротрофічного фактора (BDNF)» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» є самостійною завершеною науковою працею, виконаною на високому рівні. Наведені у дисертації наукові дані і результати є новими, мають важливе теоретичне і практичне значення.

У дисертації представлено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове практичне вирішення актуальної задачі сучасної ревматології щодо підвищення ефективності діагностики АС, коморбідного з алекситимією, на основі визначення патогенетичної ролі BDNF, встановлення клініко-функціональних особливостей захворювання та предикторів резистентності до лікування.

Ключові положення і результати дисертації повною мірою висвітлені у наукових публікаціях.

За актуальністю теми, рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертація Василюк В.В. на тему: «Алекситимія у хворих на анкілозивний спондиліт: патогенетичне значення мозкового нейротрофічного фактора (BDNF)» повністю відповідає вимогам пункту 6 «Порядку присудження ступеня

доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 року (зі змінами), та «Вимогам до оформлення дисертацій», затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року (зі змінами).

Василець Вікторія Вікторівна продемонструвала необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

**Головний науковий співробітник
відділу некоронарних хвороб серця,
ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної
та регенеративної медицини ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України**

доктор медичних наук, професор

Галина ПРОЦЕНКО