

## ВІДГУК

офіційного опонента на рукопис дисертації **Качур Вікторії Василівни** *«Вивчення взаємозв'язку клініко-лабораторних проявів та структурно-функціональних змін у хворих на псоріатичний артрит»*, поданої до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – Ревматологія.

**Актуальність дисертаційної роботи.** Поширеність захворювань суглобів в світі надзвичайно висока, причому обмеження фізичної активності становить щонайменше в одного з 40 пацієнта, а за даними Arthritis Foundation констатовано, що під час 20-річного періоду 1979-1998 років, 146 377 смертей в США були записані за основної причини артрит та інші ревматичні захворювання. Тому, профілактика, рання діагностика та адекватне лікування даної когорти пацієнтів завжди буде пріоритетом в медицині. Псоріатичний артрит (ПсА) являє собою недугу, яка призводить до високого показника інвалідизації осіб працездатного віку, що зумовлено прогресивним активним перебігом та наявністю коморбідної патології. Чисельні дослідники вважають, що ПсА є унікальним типом, своєрідною і найбільш поширеною формою запального артриту і на підставі існуючих доказів на молекулярному, клітинному і тканинному рівнях дане захворювання визнають в якості нового обличчя, що відрізняється від ревматоїдного артриту та інших спондилоартритів як в плані клінічних проявів, патогенезу так й відповіді на терапію. Основні патогенетичні процеси, які лежать в основі деструкції кістково-хрящової тканини не є типовими для автоімунного захворювання, іноді не проявляються клінічними ознаками системного запалення, що в свою чергу заводить практикуючого ревматолога в оману і призначення агресивної хворобомодифікуючої терапії відстрочується, що має незворотні негативні наслідки. На сьогодні практично доведено, що раннє втручання і жорсткий контроль запалення веде до оптимізації результатів при ревматоїдному артриті, але ці підходи не вивчені за умов псоріатичного артриту (Coates LC et. all, 2015).

Існуючі парадигми лікування ґрунтуються на ранній діагностиці і своєчасному призначенні лікування і стратегічно передбачають мету та орієнтований підхід, спрямовані на стан низької активності захворювання.

Беручи до уваги той факт, що ПсА відноситься до більш ніж 100 типів артритів і захворювань, що мають вплив на тривалість життя, вважається достатньо актуальним впровадження новітніх науково-методичних знань і методів лікування, що пропонують нові терапевтичні мішені і які враховують сучасне розуміння патогенетичних процесів захворювання.

З огляду на це питання поєднання базисної терапії з еферентними методами та апробація схем використання цих методів, вивчення їх впливу на прогресування ПсА вважається актуальним і недостатньо вивченим.

Метою роботи Качур Вікторії Василівни було вдосконалення діагностики та лікування ПсА на основі комплексного вивчення клініко-лабораторних проявів, імунного статусу, структурно-функціональних змін кістково-суглобового апарату та оцінка ефективності різних схем терапії у хворих на псоріатичний артрит.

**Наукова новизна.** В роботі дістало подальший розвиток питання комплексного підходу до аналізу суглобового синдрому при ПсА, в якому враховувалися гендерно-вікові аспекти, тривалість захворювання, форма шкірних проявів та уточнені наукові дані щодо взаємозв'язків з маркерами системного запалення, показниками клітинного і гуморального імунітету та глибиною уражень кісткової і хрящової тканини. Вперше наведені досить обґрунтовані дані щодо інформативності інструментальних методів дослідження, що на думку опонента має вагоме значення з точки зору розв'язання наукового завдання, і що не подано в дисертаційній роботі в наукову новизну самим автором.

За даними комплексного дослідження розширені наукові поняття щодо використання еферентних методів лікування при ПсА і доведена ефективність плазмафорезу в комплексній терапії даного захворювання.

**Практичне значення** дисертаційної роботи полягає у розробці та впровадженні в практику способу оцінки активності ПСА з урахуванням гендерно-вікових параметрів, маркерів запального процесу, рівня гіперурекемії, структурно-функціональних змін кісткової та хрящової тканини з представленням чутливості і специфічності кожного параметра. Доведена безпечність і ефективність тривалого застосування ін'єкційного метотрексату і немісуліді і диклофенаку у хворих на ПСА. Запропоновано новий спосіб лікування хворих на ПСА шляхом застосування в терапевтичному комплексі додатково до традиційного лікування плазмаферезу, що призводить до зменшення активності недуги і частоти загострень.

**Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи.** Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів зумовлена систематизованою сукупністю дизайну дослідження, використанням сучасних адекватних методів, що дозволили реалізувати мету і завдання. В дослідженні взяли участь 100 пацієнтів з ПСА, які знаходилися на обстеженні та лікуванні в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2009 по 2014 роки, яким проводилися загально-клінічні, імунологічні обстеження, а також УЗД і МРТ діагностика, динамічний моніторинг протягом 24 тижнів, що дало підстави сформулювати основні закономірності розвитку і прогресування недуги, обґрунтувати та довести ефективність плазмаферезу в комплексній терапії ПСА.

**Публікації і обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, зокрема 6 статей в спеціалізованих фахових наукових виданнях, публікація в яких зараховується як основна за темою дисертації, 3 тез та 1 зарубіжна публікація. Основні результати досліджень, що були отримані автором, доповідались та були обговорені на міжнародних та національних конгресах і наукових конференціях.

Результати досліджень, представлені в авторефераті, повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

**Структура і обсяг роботи.** Структура і обсяг дисертаційної роботи відповідає меті і завданням дослідження. Дисертація викладена на 185 сторінках машинописного тексту. Її структура є традиційною та складається з вступу, огляду літератури, інформації щодо матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень та отриманих результатів, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій та переліку використаних джерел із 175 найменувань.

**Характеристика змісту окремих розділів дисертації.** У вступі наведені дані, що розкривають сутність і стан наукової проблеми та її значущість, зумовлюють необхідність проведення даного дослідження. Розділ містить конкретну мету і завдання дослідження, стисло викладено зв'язок дисертаційного дослідження із плановими науково-дослідними роботами ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, визначено особистий внесок здобувача, наукову новизну та практичну значущість дисертації, містяться відомості щодо впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров'я, наведені дані про апробацію отриманих результатів на конгресах і конференціях.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячено детальному огляду літературних джерел з досліджуваної проблеми. В огляді представлені результати сучасних наукових досліджень як з точки зору патогенетичних механізмів розвитку ПсА так й структурно-функціонального стану суглобів для пошуку нових підходів до ранньої діагностики даного захворювання. Автор детально описує загальновідомі критерії діагностики, клінічної класифікації, методики плазмафорезу, які можна б було упустити. Третій підрозділ огляду називається «Оцінка та вибір критеріїв діагностики та методів лікування псоріатичного артриту», хоча в загальному присвячений аналізу існуючих методів діагностики і лікування без акценту на вибір. В цілому огляд представлений як ретельний всебічний аналіз проблеми ПсА, але при

завершенні автор не робить будь-яких висновків щодо підсумку відомих даних, невирішених питань тощо.

В другому розділі наведено детальні дані щодо дизайну дослідження і розподілу пацієнтів на групи, причому постійно повторюється Іа, Іаа та таке ін. група в залежності від поділу за віком, статтю, тривалістю захворювання. В даному випадку, коли посилання на ці групи використовується одноразово коректніше їх було не називати. Також в роботі і подальшому використаний розподіл на групи за ураженням суглобів «Поліартрит» і «Ураження дрібних суглобів кистей і стоп» (за своєю суттю – поліартрит), тому не зовсім зрозуміло, що автор мала на увазі. Слід відзначити, що в роботі використані сучасні інструментальні та лабораторні методи, що дозволило дисертантові провести комплексне поглиблене вивчення досліджуваної проблеми. Використання адекватних методів математичного аналізу, а саме: порівняльного, кореляційного та дисперсійного, забезпечило високу достовірність отриманих результатів.

Третій розділ дисертації присвячено вирішенню першого і четвертого завдання, в ньому наводяться порівняльні результати клініко-анатомічних варіантів суглобового синдрому та його зв'язку з характером ураження шкіри у хворих на ПсА. Шляхом детального аналізу даних рентгенографії, магнітно-резонансної томографії та сонографії були представлені структурні зміни кісткової, хрящової та навколосуглобової тканин з включенням в патологічний процес синовіту та ентезитів. В тексті зустрічаються повторення кількісних значень таблиць (табл.3.10), що не є доречним. В даному розділі, в підрозділі 3.2 наводяться кореляційні зв'язки між інструментальними даними і маркерами запального процесу, хоча за назвою, ця інформація більш логічна для четвертого розділу. В кінці автор підсумовує основні наукові положення, які дозволили сформулювати перших три висновки.

В четвертому розділі дисертаційної роботи проведено дослідження взаємозв'язку варіантів суглобового синдрому та характеру ураження шкіри у хворих на псоріатичний артрит з лабораторними та імунологічними

показниками, шляхом чого були вирішені друге і третє завдання. Були проаналізовані дані загального аналізу крові, ШОЕ, біохімічного дослідження з визначенням рівня сечової кислоти, глюкози крові, креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації. Цінними даними цього розділу вважаю проведення оцінки специфічності і чутливості вагомих патогенетичних маркерів як виникнення так й прогресування ПсА, хоча у четвертий висновок, що є результатом отриманих даних включено лише параметри імунограми.

П'ятий розділ роботи вирішує останні три завдання і присвячений аналізу ефективності та безпечності лікування пацієнтів з ПсА, і є особливо важливим з точки зору практичної значущості. В цьому розділі автор намагається оцінити ефективність відносно проявів суглобового синдрому, лабораторної активності захворювання та шкірного процесу. В таблицях зустрічається поняття «вираженість обмеження рухів» і «вираженість запальних змін» з градаціями незначно, значно. Хотілось би почути критерії значного і незначного обмеження рухів, а також значної і незначної вираженості запальних змін. В даному розділі доведена ефективність і безпечність ін'єкційного метотрексату при тривалому застосуванні, хоча не наведені дослідження щодо його переваги над таблетованим. Окрім того, було проведено порівняння клінічної ефективності диклофенаку натрію та німесуліді щодо об'єктивних ознак суглобового синдрому, ентезитів, показників лабораторної активності запального процесу, функціонального стану пацієнтів за шкалою HAQ і показана доцільність і безпечність даних середників в лікуванні ПсА.

Поряд із тим окремим підрозділом наведені дані щодо впливу плазмаферезу на клініко-лабораторні показники у обстежених хворих, продемонстровані переконливі дані щодо ефективності даного методу в напрямку зниження активності недуги і нормалізації імунного статусу. Отримані дані слугували підґрунтям для формування п'ятого, шостого і сьомого висновків.

У розділі “Аналіз та узагальнення одержаних результатів” здобувачка лаконічно і кваліфіковано підводить підсумок представлених в роботі

результатів дослідження і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення.

У представлених в роботі висновках подані найважливіші наукові та практичні результати, які слугували розв'язанню поставленого в дисертації наукового завдання, містять аналіз одержаних результатів з акцентом на якісних і кількісних показниках, які підтверджені статистичною обробкою.

Практичні рекомендації є результатом проведеної роботи і формують практичну значущість дисертації.

**Недоліки і зауваження.** Крім вказаних зауважень слід зазначити, що назва дисертації з одного боку відповідає обраній спеціальності, включає об'єкт дослідження з вказанням методів досягання мети, але не містить кінцевої цільової установки роботи, задля чого вона проводилася (діагностика, лікування, профілактика), хоча дані позиції відображені в меті дослідження. Хотілося б, щоб назва роботи і мета були сформовані в єдиному ракурсі.

Слід зауважити, що автор всі розділи власних досліджень розпочинає обговоренням проблеми і посиланням на дані літературних джерел, що переобтяжують поданий матеріал і, що рекомендовано робити у розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», в тексті зустрічаються стилістичні і фразеологічні помилки, зокрема, автор завдання дослідження називає задачами. В огляді літератури використані джерела з глибиною пошуку більше 10 років : 4(2000р.), 5 (2004р.), 7 (2000р.), 10 (1998р.), 12 (2002р.), 10 (1988р.) 22(1981р.), 24 (1997р.) і таке ін. – в загальній кількості 36 джерел, без яких подана інформація не втратила б своєї суті.

Висловлені зауваження не мають принципового характеру і не зменшують теоретичної та практичної цінності роботи. В якості дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Які критерії активності ПсА існують в світовій практиці і якими Ви користувалися в даній роботі?

2. Які на Вашу думку існують переваги ін'єкційного використання метотрексату над пероральним і чому Ви не провели порівняльного аналізу між цими способами використання?

3. Яким чином Ви робити висновок за ефективність плазмафорезу щодо корекції імунного статусу, якщо в роботі не проводиться вивчення впливу метотрексату, НПЗП на ці показники?

**Загальний висновок щодо дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Качур Вікторії Василівни на тему: «Вивчення взаємозв'язку клініко-лабораторних проявів та структурно-функціональних змін у хворих на псоріатичний артрит» є закінченою науковою працею, в якій вирішене актуальне завдання ревматології і за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значущістю отриманих результатів відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами), що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – Ревматологія.

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри внутрішньої медицини №2  
ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

МОН України

Заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор



завіряю

Директор з кадрових питань  
Тернопільського медуніверситету

С. І. Сміян