

ВІДГУК

офіційного опонента на рукопис дисертації аспіранта відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска»

Качур Вікторії Василівни

**«Вивчення взаємозв'язку клініко-лабораторних проявів та структурно-функціональних змін у хворих на псоріатичний артрит»,
представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія.**

Актуальність дисертаційного дослідження. Дисертаційна робота Качур Вікторії Василівни присвячена проблемі покращення діагностики та лікування хворих на псоріатичний артрит (ПсА) на основі вивчення взаємозв'язків клінічних та імунологічних показників, особливостей шкірних проявів, перебігу суглобового синдрому, порівняння діагностичних можливостей різних інструментальних методів діагностики ПсА (рентгенографія, МРТ, УЗД суглобів) та застосування плазмаферезу в комплексному лікуванні даного контингенту хворих.

Псоріатичний артрит – це самостійна нозологічна форма неспецифічного запального ураження опорно-рухового апарату. Дане захворювання має спадковий характер, характеризується хронічним прогресуючим рецидивуючим перебігом, призводячи до тривалої втрати працездатності та інвалідизації пацієнтів.

Відомо, що в патогенезі псоріатичного артрити провідну роль відіграють імунопатологічні механізми із активацією аутоімунних реакцій гуморального типу, що потребує призначення не лише протизапальної, але і імуносупресивної терапії. Водночас, застосування стандартних підходів в медикаментозному лікуванні ПсА часто не дає бажаних результатів, є недостатньо ефективним щодо попередження інвалідизації хворих, що потребує пошуку нових лікувальних програм. Вивчення можливостей комбінованої терапії із застосуванням препаратів імуносупресивної, протизапальної дії у комплексі із

еферентними інструментальними методиками є патогенетично обґрунтованим але недостатньо вивченим.

У зв'язку із різноманітністю клінічних проявів ПсА і розвитком артриту без прямого зв'язку із шкірними проявами діагностика артриту також досить часто є проблематичною і призводить до пізнього призначення патогенетичної терапії.

Тому визначення порівняльної інформативності різних інструментальних методів обстеження суглобово-сухожильного апарату для діагностики запального процесу, характерного для ПсА, є актуальним та має наукову і практичну цінність.

Одержані в дисертаційному дослідженні результати дозволяють більш чітко визначитись із особливостями застосування різних інструментальних методів діагностики артриту у хворих на ПсА з метою верифікації ураження тих чи інших анатомічних структур при цьому захворюванні, що дозволить удосконалити діагностику та диференційну діагностику при суглобовому синдромі. Впровадження запропонованої і апробованої автором схеми комплексної терапії ПсА із застосуванням ін'єкційної форми метотрексату і плазмаферезу дозволяє покращити результати лікування артриту.

Метою роботи Качур Вікторії Василівни було покращити діагностику ПсА, спираючись на дані комплексної оцінки клінічних і лабораторних показників, структурних та функціональних змін опорно-рухового апарату при застосуванні різних діагностичних методів та оптимізувати лікування хворих на ПсА шляхом обґрунтування доцільності та проведення оцінки ефективності і безпеки комбінованої терапії із застосуванням плазмаферезу.

Науковою новизною проведеного дослідження є те, що в роботі проведено комплексний аналіз результатів клінічних, імунологічних, біохімічних та інструментальних досліджень, проведених у хворих на ПсА, в результаті чого встановлено взаємозв'язки між особливостями ураження шкіри та суглобів із змінами в імунному статусі пацієнтів, виділено імунологічні

маркери у цих хворих. На основі отриманих результатів поглиблено уявлення про патогенетичні механізми розвитку і прогресування уражень суглобового апарату при псоріазі. Здійснено наукове обґрунтування застосування ін'єкційної форми метотрексату та плазмаферезу для покращення результатів лікування хворих на ПсА.

Практичне значення дисертаційної роботи в тому, що встановлено значення комплексної оцінки шкірних уражень, псоріатичної оніхопатії, стану імунної системи для діагностики псоріатичного артриту. Обґрунтовано роль сечової кислоти як прогностичного маркеру важкості ураження.

За результатами роботи визначено значення ультразвукового дослідження суглобів поряд з магнітно-резонансною томографією в діагностиці ентезитів, теносиновітів та змін гіалінового хряща при псоріатичному артриті.

Встановлено значну ефективність та безпечність застосування плазмаферезу додатково до ін'єкційної форми метотрексату у хворих із різними формами ураження шкіри та суглобів.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи. Дослідження виконано на високому науковому та методичному рівнях; проведено на базі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска», де обстежено 100 хворих віком від 20 до 76 років. Для вирішення завдань дослідження і досягнення визначеної мети автором застосовано комплекс сучасних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Під час включення дослідження всім хворим проведено рентгенологічне, ультразвукове та магнітно-резонансне обстеження суглобів, дослідження імунологічних та біохімічних показників. Проведено комплексну оцінку стану клітинного та гуморального імунітету.

Для оцінки ефективності та безпеки комбінованої терапії (імуносупресивні і протизапальні медикаментозні засоби в комбінації із

плазмаферезом) проведено порівняльний аналіз результатів лікування та його вплив на показники активності шкірних проявів та суглобового синдрому у хворих на ПсА. Загальний період спостереження складав 24 тижні.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено із застосуванням пакета прикладних програм STATISTICA 6,0 (StatSoft. Inc., США), описової статистики пакету програм «Excel». Для порівняння якісних ознак у малих групах застосовували точний критерій Фішера (P). При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Зважаючи на ретельний вибір об'єкту дослідження, використання сучасних методів обстеження, що відповідають поставленій мети, а також якісну статистичну обробку, достовірність та обґрунтованість отриманих результатів не викликає сумнівів.

Структура і обсяг дисертації. Робота викладена на 185 сторінках машинопису. Дисертація структурована за традиційним дизайном, складається зі вступу на 7 сторінках, 19 сторінок огляду літератури, матеріалів і методів дослідження на 15 сторінках, результатів власних досліджень, викладених у чотирьох розділах на 90 сторінках, 14 сторінок аналізу та узагальнення отриманих результатів, 3 сторінок висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 51 таблицею та 43 рисунками. Список літератури включає 175 джерел, з яких 17 кирилицею та 158 латиницею (18 стор.).

Характеристика змісту окремих розділів дисертації. У вступі автор коротко висвітлює стан проблеми, формулює мету та завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення.

Мета і завдання дисертації сформульовані чітко та лаконічно.

Огляд літератури складається з трьох частин, які відображають основні напрямки досліджень з проблеми, що вивчається. Цей розділ написаний вміло, з глибоким розумінням як теоретичних, так і практичних питань, широким знайомством про наявні наукові публікації.

Розділ 2 “Методи дослідження” написані стисло та інформативно. Слід підкреслити, що дисертант використовувала широкий спектр сучасних методів обстеження (рентгенографію, ультразвукове дослідження суглобів, магнітно-резонансну томографію, біохімічне та імунологічне дослідження), вибір яких відповідає поставленій меті і визначеним завданням дослідження.

В підрозділі “Характеристика обстежених хворих” подається детальний опис клінічних проявів, анамнестичні дані та результати обстеження з використанням сучасних методів клінічного обстеження та апаратури.

Розділ “Результати власних досліджень” складається із 3-х частин і повністю відображає мету та завдання дослідження.

В першій частині представлено характеристику клініко-анатомічних варіантів суглобового синдрому, ураження шкіри у хворих на ПсА.

Зокрема, відмічено паралелізм перебігу шкірного та суглобового синдромів - було виявлено більшу частоту долонно-підшовного псоріазу та ураження нігтьового ложа у пацієнтів з ураженням дистальних відділів кистей та стоп, ураження волосистої частини голови при псоріатичному спондиліті, генералізоване ураження шкіри при поліартритичному варіанті. Простежений зв'язок індексу площі ураження та важкості псоріазу з клінічними особливостями ураження суглобів.

Встановлено, що серед проявів суглобового синдрому при ПсА найбільш частим є ураження дистальних відділів кистей і стоп та поліартрит, виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між тривалістю захворювання та кількістю уражених суглобів. Відмічено більшу частоту розвитку у чоловіків поліартритичної форми захворювання.

За результатами аналізу результатів застосування рентгенологічного дослідження, УЗД та магнітно-резонансної томографії у хворих на ПсА було визначено інформативну цінність цих методів в діагностиці уражень опорно-рухового апарату різної локалізації та визначено особливості їх застосування для діагностики ПсА; підтверджено, що при ПсА відбувається ураження не

стільки синовіальної оболонки суглобів, скільки розвиток запального процесу в сухожилках - наявність ентезитів та ентезопатій має першорядне діагностичне значення. Тому найбільш інформативними методами для виявлення специфічних уражень при ПсА є магнітно-резонансна томографія та ультразвукове дослідження.

В другій частині розділу власних досліджень проведено оцінку взаємозв'язку варіантів суглобового синдрому та ураження шкіри із лабораторними та імунологічними показниками, а також проаналізовано діагностичну цінність клініко-лабораторних та імунологічних показників.

Встановлено, що рівень С-реактивного протеїну, циркулюючих імунних комплексів та вміст сечової кислоти співставляються з функціональною недостатністю опорно-рухового апарату, кількістю уражених суглобів та індексом PASI. Було виявлено, що рівень CD4+, CD8+ та імуnoreгуляторний індекс залежали від тривалості захворювання на псоріатичний артрит, вірогідно змінювались при прогресуванні функціональної недостатності опорно-рухового апарату, а також при збільшенні індексу ураження та розповсюдженості псоріазу. Найбільш високою діагностичною інформативністю відрізнялись швидкість осідання еритроцитів, вміст сечової кислоти, серед параметрів клітинного імунітету - CD3+, CD4+, CD8+ та імуnoreгуляторний індекс. Серед показників гуморального імунітету найбільш висока діагностична інформативність отримана для IgA та циркулюючих імунних комплексів.

В третій частині розділу власних досліджень проведений аналіз ефективності застосування ін'єкційної форми метотрексату та нестероїдних протизапальних препаратів; ефективності і безпеки застосування плазмаферезу у хворих на ПсА.

Було встановлено, що використання ін'єкційної форми метотрексату у хворих на псоріатичний артрит забезпечує досягнення клініко-лабораторної ремісії захворювання, є безпечним і дозволяє досягти покращення і шкірних, і артритичних симптомів за всіма досліджуваними показниками, що

супроводжується стабільним покращенням функціонального стану хворих (при оцінці за шкалою HAQ).

Доведено ефективність комплексної терапії із застосуванням диклофенаку натрію та німесулідю для зменшення вираженості ентезитів і синовітів із позитивною динамікою клініко-лабораторних показників та даних інструментальних методів обстеження.

Отримані в дисертаційному дослідженні дані також свідчать про високу ефективність та безпеку комбінованої терапії із застосуванням плазмаферезу в поєднанні з метотрексатом у хворих на псоріатичний артрит. Продемонстровано кращу динаміку індексу PASI, проявів суглобового синдрому та та інших клініко-лабораторних показників активності ПсА в групі хворих, які одержували комбіновану терапію, порівняно з ізольованою базисною терапією метотрексатом.

В розділі “Обговорення результатів” автор лаконічно і кваліфіковано підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті і завданням, є логічними і обґрунтованими.

Недоліки і зауваження. Окрім вище сказаного, звертає на себе увагу те, що в огляді літератури дисертант багато уваги приділяє опису використання біологічної терапії при лікуванні ПсА, що не входило до завдань дисертаційної роботи. Стосовно ефекту від проведення плазмаферезу в роботі не представлено результати дослідження тривалості його збереження, та чи залежить ефективність використання плазмаферезу від початкової активності захворювання.

Дискусійні питання. З огляду на актуальність проблеми псоріатичного артриту в клінічній ревматології, до автора є кілька запитань:

1. В яких випадках, на думку дисертанта, практикуючому лікарю з метою діагностики уражень суглобів при псоріатичному артриті достатньо буде

проведення рентгенографії або УЗД суглобів, а коли буде необхідно застосувати МРТ?

2. Чим Ви пояснюєте додаткові позитивні ефекти при застосуванні плазмаферезу в комбінації з метотрексатом у порівнянні з монотерапією базисним препаратом при лікуванні хворих на ПсА?

3. Для якої категорії хворих з ПсА додавання плазмаферезу до базисної терапії було б найбільш доцільним?

Зазначені питання не знижують позитивної оцінки роботи в цілому і мають дискусійний характер.

Публікації і обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових робіт, серед яких 6 статей в спеціалізованих наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань ДАК України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації у виданнях, в тому числі 1 міжнародна публікація та 3 тез.

Отримані результати були представлені на міжнародних та національних конгресах і наукових конференціях.

Зміст автореферату цілком відповідає результатам дослідження, представленим в дисертації.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. У представленій дисертації вирішено актуальне завдання ревматології щодо удосконалення діагностики та оптимізації лікування псоріатичного артриту. Таким чином, за своєю актуальністю, високим методичним рівнем, комплексним підходом до вирішення сформульованих задач, науковою новизною одержаних результатів дослідження, глибиною трактування наукових положень, дисертаційна робота Качур Вікторії Василівни на тему: «Вивчення взаємозв'язку клініко-лабораторних проявів та структурно-функціональних змін у хворих на псоріатичний артрит» 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:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри сімейної медицини
Національної медичної академії
післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України



МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
Адрес: **Хіміон Л.В.**
ЗАСВІДОУЄ
УМОВНИЙ СЕКРЕТАР *прор. Саворен Н.О.*