

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України Станіславчука Миколи Адамовича, на дисертаційну роботу Джус Марти Борисівни «Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія.

Актуальність теми

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – це гетерогенна група захворювань, що починаються в дитячому віці та можуть продовжуватися у дорослому віці та призводити до інвалідизації та соціально-економічних втрат. Саме тому важливим є забезпечення планованого безперервного ведення хвогоого від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я, що дозволить мінімізувати можливість розвитку загострення захворювання на цьому етапі і тим самим покращити віддалені наслідки ЮРА. У більшості країн Європи та Північної Америки в практичну медицину запроваджена процедура передачі пацієнтів до дорослої системи охорони здоров'я, що забезпечує послідовне довготривале спостереження за цими пацієнтами. Однак в Україні немає сформованої системи переходу пацієнтів до дорослої служби охорони здоров'я та розробленого алгоритму ведення дорослих пацієнтів із ЮРА. Тому дослідження Джус М.Б. до певної міри усуває цю прогалину в охороні здоров'я. До сьогодні немає єдиної думки щодо факторів, які призводять до несприятливих віддалених наслідків у хворих на ЮРА. Переважна

більшість досліджень ЮРА здійснені в дитячому віці, а спостереження на етапі переходу від дитячої до дорослої ревматологічної служби та в дорослому віці є обмеженими. Проведене Джус М.Б. дослідження клінічних і лабораторних параметрів пацієнтів з ЮРА є актуальним, а інформація про наявність РФ, А-ЦЦП, АНА чи HLA-B27 та детальне вивчення клінічних проявів на початку хвороби є предметом подальших досліджень для кращого розуміння патогенезу недуги та її лікування.

Дисертаційна робота Джус М.Б., метою якої було удосконалення ведення і лікування пацієнтів із ЮРА у період переходу від педіатричної до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці на основі оцінки віддалених наслідків захворювання й розробки методу їх прогнозування при різних клінічних варіантах ЮРА, спрямована на вирішення дійсно актуальної та важливої проблеми сучасної ревматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконання дисертаційної роботи Джус М.Б. відбулося в межах планованої науково-дослідної роботи НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця на тему: “Вивчення стану опорно-рухового апарату, показників центрального артеріального тиску та швидкості розповсюдження пульсової хвилі у хворих з ревматологічною патологією та захворюваннями серцево-судинної системи” (№ державної реєстрації – 0116U000128), у якій здобувачка була відповідальним виконавцем теми.

Наукова новизна отриманих результатів

Авторкою роботи вперше представлено науково-обґрунтовану програму ведення пацієнтів із ЮРА у період переходу від педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці.

Завдяки високому методологічному рівню дисертаційної роботи отримано нові дані про розвиток суглобових і позасуглобових пошкоджень у когорті дорослих пацієнтів в Україні з різними варіантами ЮРА та досліджено їх залежність від гендерних особливостей, різних імуногенетичних і імунологічних маркерів, якості життя, психоемоційного стану та проведеного лікування.

У дисертаційній роботі вперше розроблено моделі прогнозування розвитку віддалених суглобових і позасуглобових пошкоджень у пацієнтів із різними варіантами ЮРА в дорослому віці на підставі виявлення факторів ризику, які дають змогу передбачати виникнення суглобових і позасуглобових пошкоджень при полі-, оліго-артикулярних варіантах й ентеzит-асоційованому артриті в дорослому віці. Отримано нові дані щодо клінічних і лабораторних предикторів розвитку ремісії та впливу проведеної терапії на її розвиток у дорослих пацієнтів із ЮРА.

Практичне значення отриманих результатів

У роботі обґрунтовано та розроблено алгоритм ведення дорослих пацієнтів з ЮРА залежно від наявності чи відсутності імунологічних та імуногенетичних маркерів. Авторкою обґрунтовано рекомендації диференційовано оцінювати активність захворювання при різних варіантах ЮРА за DAS-28 та JADAS-10 в дорослому віці, для уникнення прийняття помилкових рішень у лікувальній тактиці. Продемонстровано доцільність використання

опитувальника TAS-20 для дослідження рівня алекситимії у молодих пацієнтів з ЮРА, а за необхідності протезування суглобів чи при виявленні позасуглобових пошкоджень – додатково оцінювати наявність депресії за PHQ-9 для покращення діагностики відповідних порушень та при необхідності - їхньої корекції.

В дисертаційній роботі обґрунтовано доцільність контролю розвитку і прогресування віддалених суглобових і позасуглобових наслідків за шкалами їх кількісної оцінки (JADI-A та JADI-E) на етапі переходу від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці із винесенням цих показників у діагноз.

Дисеранткою вперше запропоновано спосіб прогнозування розвитку суглобових і позасуглобових пошкоджень у дорослому віці у пацієнтів із різними варіантами ЮРА, який базується на факторах ризику, досліджених ретроспективно в дитинстві, та може бути підґрунтям для персоніфікованого лікування ЮРА в дорослих.

В роботі проведено дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЦКТ) у чоловіків та жінок з ЮРА в різних вікових групах та обґрунтовано у молодих жінок доцільність використання обидвох показники Z і T, для уникнення недооцінки втрати МЦКТ.

Дисеранткою продемонстровано доцільність не змінювати діагноз ЮРА в дорослому віці, а ведення та лікування таких пацієнтів повинно проводитися лікарем-ревматологом, обізнаним із клінічними особливостями ЮРА.

Практична значущість дисертації підтверджується широким впровадженням її результатів у роботу багатьох закладах охорони здоров'я України другого і третього рівня, а також у навчальний процес у медичних закладах.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації

Для досягнення мети та вирішення задач дисертанткою обстежено 289 осіб віком від 16 до 57 років. Аналіз стану та розробка алгоритму ведення дорослих з ЮРА виконано на підставі ретроспективного та проспективного клінічного дослідження.

Авторка дисертаційної роботи виявила досконале володіння сучасними методами статистичного аналізу отриманих даних на основі побудованих баз даних, створених на платформі ліцензійного програмного забезпечення IBM SPSS Statistics Base v. 22. Для безперервних змінних у разі нормального Гаусівського розподілу дані представлені як середнє значення та стандартне відхилення, а для ненормального розподілу – як медіана (25% квартиль; 75% квартиль), мінімум і максимум. При порівняльному аналізі груп досліджених за кількісними ознаками, автор використовувала критерії Стьюдента і Манна-Уїтні, для якісних показників – критерій χ^2 Пірсона. Для побудови прогностичної моделі автор проводила розрахунки показників відношення шансів і довірчого інтервалу, також розраховувала показники чутливості, специфічності й загальної кількості правильно класифікованих значень. Результати бінарної класифікації представлено у вигляді ROC-кривих.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації належним чином обґрунтовані, відповідають меті і завданням роботи та представлені в достатній кількості наукових та практичних публікацій.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Структура дисертації відповідає класичній схемі та складається з анотації, вступу, 6-ти розділів власних досліджень,

аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел в яких включено 399 джерел, із них 39 кирилицею і 360 – латиницею. Текст дисертаційної роботи викладено на 429 сторінках машинопису державною мовою, ілюстровані 115 таблицями та 25 рисунками.

Виконана робота відповідає спеціальності ревматологія (14.01.12). Обсяг і структура дисертації та автореферату відповідають вимогам “Порядку присудження наукових ступенів” затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами внесеними згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015; від 30.12. 2015 №1159; Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року, які висуваються до докторських дисертацій. Матеріали, висновки кандидатської дисертації здобувачки Джус М.Б. не були використані при написанні докторської дисертації.

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення

Вступ включає інформацію щодо актуальності вибраної теми, її мети, завдання, зазначений зв’язок з науково-дослідною роботою кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, об’єкт, предмет та методи дослідження, висвітлено наукова новизна та практичне значення результатів. Представлені дані про апробацію роботи, повноту відображення основних результатів в статтях та тезах, окреслено особистий внесок дисертантки. Зазначено, що результати роботи були докладені та обговорені на наукових та науково-практичних

конференціях різного рівня. Перший розділ дисертації («Огляд літератури»), містить аналіз процесу передачі хворого від дитячої до дорослої ревматологічної служби охорони здоров'я у різних країнах світу, вказано на відсутність в Україні розробленого та задокументованого такого процесу передачі пацієнтів з ЮРА і обґрунтовано його необхідність, що забезпечить безперервне планове ведення хворого, зменшить соціальні навантаження та покращить спостереження за такими пацієнтами, а отже може привести до покращення віддалених наслідків ЮРА. Також проаналізовано існуючу класифікацію ЮРА, оцінку активності та ремісії ЮРА в дитячому та дорослому віці та вказано на їх недоліки та обмеження у використанні у дорослому віці. Проведено аналіз літературних даних щодо віддалених наслідків, прогнозу, якості життя, психологічних проблем та алекситимії, стану мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих пацієнтів з ЮРА та показано доцільність подальших досліджень. Звернено увагу на відсутність протоколів з лікування пацієнтів з ЮРА у дорослому віці. У розділі «Матеріали та методи дослідження» представлена характеристика пацієнтів, включених у дослідження, та основні принципи формування груп. Чітко сформульовані методи діагностики та лікування пацієнтів. Подано методи загально-клінічного обстеження, анкетування пацієнтів, інструментальні та лабораторні методи обстеження (імуноферментні, генетичні методи; двохенергетична рентгенівська денситометрія; рентгенографія, МРТ-діагностика; сфігмографічний метод оцінки швидкості поширення пульсової хвилі; опитувальники SF-36, PHQ-9, TAS-20, HAQ для оцінки ЯЖ, наявності депресії, алекситимії та функціонального стану). Описано методи статистичного аналізу отриманих даних.

У розділі 3 докладно проаналізовано клінічні трансформації суглобового синдрому пацієнтів з ЮОРА в дорослому віці та детермінанти формування віддалених наслідків. Проведено клінічну оцінку суглобового синдрому пацієнтів з ЮОРА в дорослому віці за класифікаційними критеріями ревматичних захворювань відповідного віку, їхньої функціональної та соціальної активності. Проаналізовано зв'язок гендерних та соціальних факторів з показниками фізичного і психічного здоров'я дорослих пацієнтів з ЮОРА. Досліджено клінічні і лабораторні маркери перебігу ЮОРА в дитинстві як детермінанти формування негативних віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослому віці.

У розділі 4 висвітлено клінічний перебіг та віддалені наслідки суглобових і позасуглобових пошкоджень у дорослих хворих на ЮОРА залежно від імуногенетичних і імунологічних макерів. Встановлено зв'язок клінічного варіанту ЮОРА і його трансформації в дорослому віці з імуногенетичними і імунологічними маркерами та особливості клінічних проявів та перебігу захворювання у дорослих пацієнтів з ЮОРА з різними імуногенетичними і імунологічними маркерами. Вивчено стан артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі в молодих дорослих з різними варіантами перебігу ЮОРА.

Розділ 5 присвячений прогнозування віддалених наслідків різних варіантів ЮОРА. Проаналізовано фактори ризику розвитку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень при поліартрикулярних, олігоартрикулярних та ентезит-асоційованих варіантах ЮОРА та розроблені прогностичні моделі, які можуть стати основою індивідуалізованого підходу до лікування пацієнта.

У 6 розділі проведено аналіз якості життя та психоемоційного стану у дорослих з ЮОРА та пацієнтів на етапі переходу від педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги та досліджено їх клінічні детермінанти.

Розділ 7 присвячено стану МШКТ у дорослих пацієнтів з ЮОРА. Досліджено гендерні та вікові особливості МШКТ та запропоновано для діагностики зниження МШКТ використовувати у молодих осіб як Т-, так і Z-показник для забезпечення правильності оцінки даних.

В 8 розділі оцінено значущість характеру патогенетичної терапії ЮОРА в дитинстві для визначення віддалених пошкоджень, порушень якості життя та розвитку ремісії в дорослом віці з урахуванням клінічного варіанту. Досліджено частоту виникнення ремісії та активного захворювання у молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослом віці: значущість проведеної патогенетичної терапії з урахуванням клінічних варіантів.

У 9 розділі досліджено ефективність однорічного ведення дорослих пацієнтів з ЮОРА та обґрунтовано алгоритм ведення пацієнтів на етапі переходу від педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги.

Розділ, присвячений аналізу та узагальненню власних досліджень, містить стислий аналіз отриманих результатів. Джус М.Б. обговорює та підsumовує отримані результати, спираючись на наукові роботи інших авторів. На підставі такого аналізу автором сформульовано 11 достатньо обґрунтованих висновків та 7 практичних рекомендацій у відповідності до визначеної мети та завдань дослідження.

Отже, дисертаційна робота Джус М.Б. є завершеною самостійною працею. Автореферат дисертації ідентичний основним положенням дисертації.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи із належною повнотою викладені у 33 наукових працях, зокрема 25 наукових статтях, у тому числі 15 - у міжнародних наукометрических базах, 22 - у провідних фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого ДАК України. П'ять робіт опубліковано за кордоном (у тому числі 1 стаття та 4 англомовні тези доповідей у матеріалах європейських та світових наукових конгресів). Отримано 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я.

Недоліки, зауваження, побажання

З недоліків у змісті роботи можна зазначити її перевантаження цифровим матеріалом, представленим в таблицях. Значно краще (наглядніше) сприймались би результати при їх графічному представлені. В роботі зустрічаються стилістичні, граматичні помилки, окрім русизми. Частина, використаних в роботі опитувальників не мають належної валідації, перекладу та кроскультуральної адаптації. Виявлені недоліки не змінюють в цілому позитивної оцінки роботи і не впливають на теоретичну та практичну цінність дисертаційного дослідження.

В якості дискусії хотілося б почути думку автора стосовно наступних запитань:

1. Згідно запропонованого Вами алгоритму ведення хворих з ІОРА, пацієнтам з серопозитивним за РФ чи анти-ССР та з JADI-E>1

незалежно від ГК-терапії Ви рекомендуєте проводити дослідження МШКТ, водночас для таких самих хворих, але з JADI-A \geq 1 навіть у випадку лікування ГК такої рекомендації немає – з чим пов’язані такі відмінності в веденні хворих?

2. Ви оцінили ефективність ведення дорослих пацієнтів з ЮРА згідно з УКПМД з урахуванням змін клінічного та психологічного стану, ЯЖ, МШКТ через 1 рік спостереження. Чи проводили Ви корекцію виявлених психологічних розладів, оскільки через рік лікування була відсутня позитивна їх динаміка?
3. З Вашого досвіду чи не вважаєте Ви доцільним при передачі хворих на ЮРА з педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги огляд таких пацієнтів мультидисциплінарною групою спеціалістів як то: педіатр, сімейний лікар, ревматолог, психолог, ортопед, реабілітолог...?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Джус Marti Борисівни на тему «Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку», яка подана до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія є закінченою науковою працею. Вона містить значну кількість положень, які характеризуються науковою новизною та дозволяють вдосконалити клінічну практику. Отримані в роботі наукові результати в сукупності дозволили дисерантці розвязати важливу наукову проблему планованого, послідовного цілістного спостереження, обстеження та лікування хворих на ЮРА у період переходу пацієнтів від педіатричної до дорослої ланки надання

медичної допомоги та в дорослому віці, що дозволило забезпечити безперервність спостереження за такими пацієнтами.

Отже, представлена робота Джус М.Б. за актуальністю, науково-методичним підходом, аргументованістю отриманих результатів, науковою новизною і практичною значущістю, оформленням дисертації та автореферату, кількістю опублікованих праць, рівнем оприлюднення отриманих результатів відповідає вимогам “Порядку присудження наукових ступенів” затвердженого постановою Кабінету Міністрів від 24 липня 2013 р. №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини №1

Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова,

доктор медицинских наук, профессор

он символ горы, курильской вулканической

М.А.Станіславчук

