

ВІДГУК

опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України Надашкевича Олега Никоновича 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 обраної теми та її зв'язок з науковими програмами.

Ювенільний ревматоїдний артрит – це орфанне захворювання, що починається в дитинстві та може продовжуватися в дорослому віці, спричиняючи ураження суглобів та інших органів, що може призводити до інвалідизації та соціальних втрат. На даний час не існує розробленої системи переходу пацієнтів від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я, що веде до втрати спостереження за пацієнтом та відповідно до втрати контролю над активністю захворювання, що призводить до прогресування незворотних змін в організмі. Наданий час не досліджено зв'язок імунологічних та імуногенетичних факторів з віддаленими наслідками захворюваннями. Обмеженими є дані щодо факторів ризику розвитку віддалених як суглобових, так і позасуглобових пошкоджень при різних варіантах ЮРА в дорослому віці. Дані щодо виявлення факторів, що впливають на розвиток ремісії в дорослому віці є обмежені, а національних рекомендацій та протоколів щодо ведення пацієнтів з ЮРА в дорослому віці не існують.

Тому, дисертаційна робота Джус М.Б., яка присвячена обґрунтуванню концепції планованого спостереження і лікування пацієнтів з ЮРА у перехідний період та в дорослому віці шляхом різностороннього обстеження, яке забезпечує безперервність спостереження за такими пацієнтами, є актуальною та своєчасною.

Дослідження виконане на кафедрі внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету О. Богомольця (м. Київ) в межах планової теми кафедри – «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 дисертантка була відповідальним виконавцем теми.

Наукова новизна отриманих даних.

В дисертаційній роботі вперше розроблено стратегію ведення пацієнтів з ЮРА від підліткового до дорослого віку, яка ґрунтується на отриманих даних про розвиток суглобових і позасуглобових пошкоджень у когорті дорослих пацієнтів з різними варіантами ЮРА. Досліджено та запропоновано проведення оцінки стану віддалених наслідків залежно від гендерних відмінностей, імунологічних маркерів та наявності HLA-B27. Дисертанткою досліджено зв'язок розвитку віддалених пошкоджень з проведеним лікуванням та розроблено алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА в дорослому віці. Досліджено фактори ризику розвитку віддалених суглобових і позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів із різними варіантами ЮРА, які дають змогу прогнозувати їх виникнення та розроблені відповідні прогностичні моделі.

Дисертанткою отримано нові дані й удосконалено знання з якості життя і психоемоційного стану дорослих пацієнтів із ЮРА, виявлено їхній зв'язок з віддаленими суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями.

Доведено вплив різних клінічних варіантів перебігу ЮРА залежно від імунологічних маркерів та HLA-B27 на характер клінічного перебігу, якість життя, рівень алекситимії, формування віддалених наслідків у дорослому віці, що дає можливість покращити профілактичні заходи у пацієнтів при переході до дорослої служби охорони здоров'я.

Встановлені предиктори розвитку ремісії та отримано нові дані щодо впливу проведеної терапії на її розвиток у пацієнтів із ЮРА у період

переходу від педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці.

Практичне значення одержаних результатів.

В дисертаційній роботі обґрунтовано рекомендації з диференційованого підходу до оцінки активності ЮРА в дорослому віці за JADAS-10 та DAS-28 залежно від ILAR-варіанту ЮРА та кількості уражених суглобів, що дає змогу з більшою точністю підходити до вибору терапії. На основі оцінки Z- і T-показників у жінок із ЮРА обґрунтовано доцільність використання обох цих показників для більш точної діагностики втрати мінеральної щільності кісткової тканини у молодих жінок. На основі багатофакторного аналізу розроблено і запропоновано новий спосіб прогнозування розвитку суглобових і позасуглобових пошкоджень у дорослому віці у пацієнтів із різними варіантами ЮРА.

Обґрунтовано доцільність залишати діагноз ЮРА в дорослому віці й не змінювати його протягом життя, оскільки це унікальне захворювання, яке за своїми клінічними та лабораторними проявами відрізняється від інших ревматологічних захворювань дорослого віку.

Отже, робота Джус М.Б. згідно аналізу наукової новизни і практичного значення може бути визнана, як така, що є актуальною і може бути використана в наукових доробках та роботі медичних закладів.

Ступінь обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота побудована на достатній кількості спостережень – 289 осіб віком від 16 до 57 років, з них 168 пацієнтів із різних регіонів України, яким у дитинстві встановлено діагноз ЮРА. В ході проведеної роботи проводилося ретроспективне дослідження медичної документації. Проспективно оцінювали клінічні та антропометричні дані, визначали активність захворювання за шкалою JADAS і DAS-28, оцінку загального стану пацієнтом і лікарем за ВАШ, проводили опитування за шкалами SF-36, HAQ, досліджували рівень тривожності й депресії, алекситимії за опитувальниками PHQ-9, Бека,

Гамільтона, TAS-20, кількісну оцінку віддалених суглобових і позасуглобових пошкоджень ЮРА за індексами JADI-A та JADI-E. Проводили лабораторні загальноклінічні обстеження й обстеження на наявність РФ, HLA-B27, АНА. Також проводили дослідження мінеральної щільності кісткової тканини методом двохенергетичної рентгенівської денситометрії, рентгенологічне обстеження уражених суглобів і МРТ сакроілеальних з'єднань

Отже методичний рівень є сучасним і високим, кількість пацієнтів в обстеженні – адекватною меті і задачам.

На основі побудованих електронних баз даних проведений математичний аналіз із застосуванням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics Base v. 22, MedCalc. В роботі дисертантка використовувала такі статистичні показники як Стьюдента та Манна-Уїтні, критерій χ^2 Пірсона при порівняльних аналізах, також розраховувала показники відношення шансів і довірчий інтервал (95% ДІ), багатофакторний аналіз. Використані статистичні методи є адекватні та дозволили сформулювати основні положення, висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертаційна робота та автореферат викладені українською мовою. За обсягом та структурою відповідають вимогам Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора наук за фахом 14.01.12-ревматологія. Робота побудована за класичною схемою – анотація, вступ, огляд літератури, розділи клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, який містить 399 літературних найменувань (39 кирилицею та 360 латиницею).

Аналіз розділів дисертації. Їх наукова новизна та практичне значення.

Робота розпочинається з анотації, в якій викладено основні положення дисертації. У вступі представлені актуальність вибраного наукового спрямування, доведений зв'язок з науково-дослідною програмою, планами та темами, вказано мета і задачі проведеного дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок здобувача, наведені етапи апробації проведеної роботи з вказівкою на наукові форуми, де оприлюднені власні результати, кількість публікацій.

Огляд літератури (на достатній кількості проаналізованих робіт, як в Україні так і за її межами), висвітлює проблему поширеності ЮРА в дорослому віці, демонструє необхідність створення національної програми переходу від педіатричної до дорослої ланки охорони здоров'я таких пацієнтів. Автор показала, що проблема переходу до дорослої ревматологічної служби та спостереження за дорослими пацієнтами є актуальною не лише в Україні, а й у цілому світі. Звернено увагу на відсутність даних щодо віддалених суглобових та позасуглобових наслідків ЮРА при різних варіантах у дорослому віці, в тому числі стану мінеральної щільності кісткової тканини, психоемоційного стану. В широкому спектрі розглянуті методичні і наукові підходи до проведення тестів для оцінки якості життя, функціонального стану, різних методів активності захворювання, наявності тривожності, депресії та алекситимії.

В розділі “Матеріали і методи дослідження” представлена клінічна характеристика обстежених 289 пацієнтів, описані клінічні характеристики, представлений розподіл на групи, надані характеристики використаних методів згідно протоколу дослідження, представлено формули, що використані для розрахунків результатів. Повноцінно з описом використаних методів і посиланням на літературні джерела представлені принципи проведення оцінювання активності захворювання за DAS28 та JADAS, анкетування пацієнта за шкалами SF-36, TAS-20, HAQ, Бека,

Гамільтона та методики лабораторних досліджень. описані методи променевих досліджень (МРТ, денситометрія, рентгенографія).

Третій розділ власних досліджень присвячений клінічним трансформаціям суглобового синдрому пацієнтів з ЮРА в дорослому віці. Проведено оцінку активності захворювання за різними шкалами у дорослих пацієнтів з різними варіантами ЮРА та встановлено доцільність диференційованого підходу до вибору методу оцінки активності - при поліартикулярному варіанті - за DAS-28, а при олігоартриті – за JADAS-10. Також досліджено зв'язок гендерних та соціальних факторів з показниками фізичного і психічного здоров'я дорослих пацієнтів з ЮРА та клінічні і лабораторні маркери перебігу ЮРА в дитинстві як фактори, що впливають на формування суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці.

В розділі 4 «Оцінка клінічного перебігу та віддалених наслідків суглобових і позасуглобових пошкоджень у дорослих хворих на ЮРА залежно від імуногенетичних і імунологічних маркерів» досліджено зв'язок клінічного варіанту ЮРА і його трансформації в дорослому віці з АНА, РФ, анти-ЦЦП, HLA-B27, вивчено особливості клінічних проявів та перебігу захворювання у дорослих пацієнтів з ЮРА.

В розділі 5 проведено детальний аналіз чинників несприятливого прогнозу різних варіантів ЮРА в дорослому віці та розроблено математичну модель прогнозування віддалених суглобових та позасуглобових наслідків при різних варіантах захворювання.

Шостий розділ присвячений дослідженню якості життя та психоемоційного стану у дорослих з ЮРА та пацієнтів на етапі переходу від педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги та дослідженню їх клінічних детермінант. За результатами Джус М.Б. встановлено, що молоді дорослі пацієнти з ЮРА мають гіршу якість життя за даними

опитувальника SF-36, ніж здорові особи відповідного віку та статі. У них знижується фізичне благополуччя та збільшується інтенсивність болю. Встановлено, що суглобові і позасуглобові віддалені наслідки тісно корелюють з вираженістю порушення фізичного благополуччя пацієнта. Досліджено залежність психоемоційного стану у молодих дорослих з ЮРА від деструкції суглобів. Встановлено, що пацієнти з поліартикулярними варіантами ЮРА (серопозитивним та серонегативним) з підвищеним та високим рівнями алекситимії мають значно нижчі показники соціального функціонування та інтенсивності болю порівняно з пацієнтами, в яких не виявлено ознак алекситимії), що не властиво для інших варіантів (ентезит-асоційованому та олігоартикулярному).

У розділі 7 проведено дослідження мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих пацієнтів з ЮРА залежно від віку, статі та варіанту і активності захворювання. Встановлено, що використання лише Z-показника призводить до недооцінки частоти виявлення зниження мінеральної щільності кісткової тканини у молодих жінок з ЮРА в 40 – 47% випадків залежно від ділянки дослідження. Тому для діагностики остеопенії у жінок молодого віку дисертантка рекомендує використання як Z-показник, так і T-показник з особливою увагою до ділянки шийки стегнової кістки.

Восьмий розділ присвячений дослідженню значущості характеру патогенетичної терапії ЮРА в дитинстві для визначення віддалених пошкоджень, порушень якості життя та розвитку ремісії в дорослому віці з урахуванням клінічного варіанту. Встановлено, що розвиток віддалених позасуглобових пошкоджень у дорослому віці асоціюється з частішим прийомом в анамнезі та на момент огляду глюкокортикоїдів, більшою на 2 роки тривалістю базисної терапії. Автором доведено, що пацієнти, які отримували лише 1 базисний препарат на 5,8% та 6,7% відповідно рідше мали суглобові та позасуглобові пошкодження. Тоді як прийом більше як 3-

х базисних препаратів асоціювався з більшою частотою суглобових та позасуглобових пошкоджень.

Розділ 9 демонструє оцінку ефективності однорічного ведення дорослих пацієнтів з ЮРА та обґрунтування алгоритму ведення пацієнтів на етапі переходу від педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги. На завершення за результатами проведених досліджень, автор розробила алгоритми ведення пацієнтів етапі переходу від педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від варіантів ЮРА, психоемоційного стану, віддалених наслідків та їх ризиків розвитку.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” проведений підсумковий аналіз отриманих результатів у співставленні з літературними даними.

Висновки та практичні рекомендації побудовані на отриманих дисертанткою даних, є обґрунтованими, науково-виваженими, що дозволяє дійти до положення автентичності мети і задач дослідження та отриманих висновків. Отже, дисертація є завершеною самостійною роботою, зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

***Повнота викладення основних положень дисертації в
опублікованих працях.***

В межах виконання дисертаційної роботи матеріали відображені в 33 наукових працях, з них 25 наукових статтях (у т.ч. 15 статей, що входять до міжнародних наукометричних баз), зокрема, 22 – у наукових фахових виданнях України, рекомендованих МОН України; решта робіт – у інших наукових виданнях України, 5 – у закордонних наукових виданнях (у тому числі в 1 іноземному журналі та 4 англomовні тези доповідей у матеріалах міжнародних наукових конгресів), 15 – одноосібних статей. Дисертантка опублікувала 1 інформаційний лист та 1 монографію.

Недоліки, зауваження і побажання.

Під час рецензування дисертаційної роботи визначені окремі огріхи та уточнення – в тому числі окремі стилістичні помилки.

У дисертації представлено переважно закордонні літературні посилання (359 закордонних джерел з 399). Вважаю, що бажано приділити більшу увагу вітчизняним публікаціям, що абсолютно не впливає на суть та інформативність представленої дисертаційної роботи.

До дисертантки виникли запитання:

1. Чи виявили Ви певні особливості перебігу сакроілеїту у пацієнтів хворих на ЮРА?
2. Чи є алекситимія (яка виявляється у 86,4% обстежених пацієнтів незалежно від клінічного варіанта юра) характерною/специфічною рисою для ЮРА, чи вона притаманна всім хронічним захворюванням, що розвинулись у дитячому чи підлітковому віці?
3. Чи серед обстежених пацієнтів, яким було встановлено в дитинстві ЮРА, були такі, яким з часом змінили діагноз на реактивний артрит, системні захворювання сполучної тканини та ін.?

Висновок

За актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем і якістю проведеного дослідження, що мають значне як теоретичне, так і практичне значення, дисертаційна робота Джус М. Б. “Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку”, подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – “Ревматологія» є закінченою науковою працею з новими науковими даними та містить вирішення

практичної проблеми ревматології - наукове обґрунтування стратегії спостереження та лікування дорослих пацієнтів з ЮРА у перехідний період до дорослої ланки надання медичної допомоги та проведено оцінку клінічної ефективності реалізації "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит" МОЗ України, шляхом дослідження імунологічних та імуногенетичних показників, загального та психо-емоційного стану, стану мінеральної щільності кісткової тканини, оцінки віддалених суглобових та позасуглобових наслідків захворювання.

Таким чином, дисертаційна робота за актуальністю, методичним рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора наук та відповідає спеціальності "14.01.12-ревматологія", а здобувач Джус М.Б. заслуговує присудженню наукового ступеня доктора медичних наук.

Завідувач кафедри сімейної медицини

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького,

доктор медичних наук, професор

О.Н. Надашкевич

