

ВІДГУК

офіційного опонента док-ра мед.наук, професора БОГМАТ Людмили Феодосіївни на дисертаційну роботу ПУГАЧОВОЇ Катерини Андріївни «Прогностична значимість 25-гідроксिवітаміну D та кателецидину LL37 у перебігу реактивних артритів у дітей», яка подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10-педіатрія

Реактивні артрити (РеА) у дітей найбільш часта патологія опорно-рухового апарату. Як правило, вони виникають на тлі бактеріального вогнища інфекції, що локалізується або в кишечнику, або в сечовидільній системі. У дітей реактивні артрити можуть бути також пов'язані із носоглоточною інфекцією. Разом із тим, існує велика проблема ранньої діагностики ювенільних ідіопатичних артритів (ЮІА), розвиток яких також може бути пов'язаним із активацією того чи іншого вогнища інфекції. Диференціальна діагностика цих форм артритів досить складна, але саме вона визначає своєчасне призначення адекватної, протилежного спрямування терапії, а саме при РеА- антибактеріальних засобів, а при ЮІА- базисних препаратів (метотрексат та інш.).

Вище зазначене підкреслює актуальність, теоретичну і практичну значущість дисертаційної роботи, яка ставить за мету підвищення ефективності прогнозування перебігу реактивних артритів у дітей шляхом вивчення вмісту 25-гідроксिवітаміну вітаміну D та кателецидину LL37, імунологічних показників CD4, CD8, CD16, CD22, IL-4, FNO- α , а також ультразвукової характеристики уражених суглобів.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедр педіатричного профілю ХНМУ на тему «Медико-біологічна адаптація дітей

із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер держреєстрації 0111U001400).

У результаті проведених досліджень розширено уявлення відносно особливостей змін імунологічних показників у дітей з окремими варіантами перебігу РеА на різних етапах захворювання. Виявлено порушення балансу про- та протизапальних цитокінів у дітей з РеА, а саме підвищення ФНО- α та ІЛ-4 порівняно із практично здоровими дітьми. На фоні проведеної терапії в динаміці спостерігається нормалізація їх вмісту.

Встановлено, що діти з РеА достовірно частіше мають недостатній рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну Д (в порівнянні зі здоровими), який приймає участь у регуляції імунологічного балансу та впливає на експресію антимікробного пептиду каталепцидину LL37. Доведено роль каталепцидину LL37 у сукупності з іншими клініко-параклінічними факторами у формуванні ускладненого перебігу РеА у дітей. Показано, що у дітей із низьким вмістом сироваткового 25-гідроксивітаміну Д РеА супроводжується більш високою лабораторною активністю.

Встановлено фактори сприятливого прогнозу перебігу РеА, які включають підвищення рівня каталепцидину $LL37 > 15,6$ нг/мл, зниження 25-гідроксивітаміну $D < 20$ нмоль/л, підвищення ІЛ-4 $> 3,37$ пг/мл, зниження 2 фракції глікозаміногліканів $< 3,5$ Од.

Доведено, що поява таких макроморфологічних змін, як випіт у суглобових сумках із гіпертрофією синовіальних оболонки, за даними ультрасонографії, є предиктором хронізації та фактором ризику рецидивування реактивних артритів у дітей.

Практичне значення роботи: визначення рівня 25-гідроксивітаміну Д та каталепцидину LL37 в плазмі крові разом із традиційними клініко-

біохімічними та інструментальними методами дослідження дає змогу лікарям оцінити ризик формування більш важкого перебігу РеА у дітей.

Розроблено спосіб прогнозу несприятливого перебігу РеА у дітей на підставі: підвищення рівню каталецидину LL37 понад 15,6 нг/мл, зниження рівня 25-гідроксिवітаміну Д менше 20 нмол/л, підвищення ІЛ-4 понад 3,37 пг/мл, зниження 2 фракції глікозаміногліканів понад 3,5 Од та в поєднанні з наступними ультрасонографічними змінами в суглобах: випіт у суглобових сумках, гіпертрофія синовіальних оболонок.

Результати роботи впроваджено в практику лікувальних закладів охорони здоров'я Харкова і Харківської області, м.Запоріжжя та м. Дніпра. Основні науково-практичні положення включено в навчальний процес кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Робота написана українською мовою на 185 сторінках по загальноприйнятому плану і складається зі «Вступу», «Огляду літератури», розділу «Об'єкт і методи дослідження», п'яти розділів власних досліджень та розділу «Аналіз результатів та їх обговорення», висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (170 посилань, з них – 80 кирилицею, 90 латиницею).

Перед вступом автор дає розширену анотацію (українською і англійською мовами), в якій представлено основні результати дисертаційної роботи і положення, які виносяться на захист.

У «Вступі» дисертант коротко представила актуальність проведення досліджень, питання, які необхідно розглянути при виконанні роботи, сформулювала мету і завдання дослідження, новизну, і практичну значущість роботи.

Огляд літератури включає три підрозділи, в яких висвітлено роль імунологічних порушень у розвитку реактивних артритів (РеА) у дітей, роль віт Д та кателецидину LL37 у регуляції імунологічного балансу, а також значення і місце інструментальних методів візуалізації уражень суглобів при РеА у дітей.

Зауважень немає.

В розділі «Об'єкт та методи дослідження» автор представила розподіл хворих на групи дослідження, критерії включення і виключення, методи дослідження та методи статистичної обробки даних.

Більш чітко необхідно було б представити, що входить в поняття хронічного та рецидивуючого перебігу РеА.

В розділі «Клінічна характеристика дітей» виділено 4 підрозділи, а саме: «Загальна клінічна характеристика дітей з гострим перебігом РеА», «Загальна клінічна характеристика дітей з хронічним і рецидивуючим перебігом», «Загальна клінічна характеристика дітей з ЮІА» і «Порівняльна характеристика дітей з РеА та ЮІА».

Досить важливо в діагностиці РеА і в диференційній діагностиці їх із ЮІА визначити коли і на якому етапі з'являються зміни в суглобах, які суглоби залучаються в процес, послідовність їх залучення і все це аналізувати в порівняльному аспекті, із таблицями, що також дають змогу порівняти окремі показники при кожному із варіантів, що розглядається.

В розділі «Рентгенологічні та ультразвукографічні зміни в суглобах у дітей з РеА» автор представила характеристику рентгенологічних змін у дітей з РеА та з ЮІА.

В цьому розділі необхідно було б дати порівняльну характеристику УЗ-параметрів суглобів у дітей із різними варіантами перебігу РеА. Оцінку змін синовіальної оболонки та хряща, особливо хряща, необхідно

було б проаналізована із урахуванням віку дитини, а динаміку простежити також в залежності від локалізації процесу (в якому із суглобів?).

В розділі 5 обговорюється характер змін імунологічних показників у дітей з РеА на різних етапах захворювання.

В цьому розділі необхідно було б виділити які із імунологічних показників є найбільш характерними для окремих варіантів перебігу РеА.

В розділі 6 представлено характер змін вмісту віт.Д (25-гідроксिवітаміну Д) та кателецидину LL37 у хворих на реактивний артрит. Кореляційний аналіз віт.Д та кателецидину LL37 з інтерлейкінами (ФНП- α та ІЛ-4) і його результати представлено в табл. 6.4-6.6.

Показники, що представлено в таблицях 6.1 та 6.2 необхідно було б об'єднати для порівняння між групами із різним перебігом РеА, так як представлено показники кателецидину LL37 в табл.6.3?

До цього розділу також немає узагальнення та заключення.

Розділ 7 присвячено питанням прогнозування перебігу РеА у дітей.

В множинну логістичну регресію прогнозу хронічного рецидивуючого перебігу РеА включено показники протеогліканів, які не проаналізовано в розділах дисертації.

На заключному етапі логістичного регресійного аналізу автором створено модель прогнозу хронічного рецидивуючого перебігу РеА у дітей, до складу якої увійшли крім віт. Д, кателецидину, фракція 2 ГАГ та ІЛ-4, підвищення значень CD4/CD8, гіпертрофія синовіальної оболонки та випіт в суглобовій сумці (за даними УЗД).

В розділі, який присвячено аналізу та обговоренню результатів дослідження автор аналізує одержані результати, співставляючи їх із результатами раніше проведених досліджень.

Висновки дисертації повністю витікають із суті роботи, відповідають на поставлені завдання, коректно сформульовані.

Мета роботи реалізована, завдання виконано із використанням сучасних, адекватних поставленим задачам методів досліджень і статистичної обробки даних.

Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, викладений у відповідності до вимог його написання.

Результати роботи широко висвітлені науково-медичній спільноті в доповідях на конференціях різного рівня, конгресах, з'їздах і опубліковані в 19 наукових працях (з них 5 статей), 2 - у зарубіжних виданнях, 12 - тез конференцій та конгресів.

Зауваження, які зроблено в ході рецензування, не впливають на науково-практичну значущість дисертаційної роботи.

Виникло ряд питань, на які необхідно одержати відповідь.

1. Чому структурні зміни зі сторони серця («малі структурні аномалії») при збережених функціональних показниках Ви розглядаєте як патологію серцево-судинної системи у пацієнтів із РеА? Ці зміни у дітей із РеА зустрічались частіше, ніж в популяції?
2. У пацієнтів із РеА із рецидивуючим і хронічним перебігом на якому етапі з'явилися ознаки артриту у 2-му, у 3-му, 4-му суглобах?
3. У дітей із ревматоїдним артритом в 20% визначались антитіла до ДНК. Що це були за хворі?
4. В дослідження включались діти з оліго- та поліартикулярним варіантами ЮІА. Чим Ви можете пояснити наявність висипань на шкірі у 7,7% дітей із РеА та у 3,6% дітей із ЮІА?

Висновок. Дисертаційна робота ПУГАЧОВОЇ Катерини Андріївни «Прогностична значимість 25-гідроксिवітаміну D та кателецидину LL37 у перебігу реактивних артритів у дітей» є завершеною науково-дослідною роботою, що виконана під керівництвом д-ра мед наук, професора Ганни Сергіївни Сенаторової, в якій вирішено одну із актуальних задач педіатрії, а саме – вдосконалення прогнозу перебігу реактивних артритів у дітей на підставі визначення 25-гідроксивітаміну D та кателецидину LL37, імунологічних показників та окремих інтерлейкінів, зокрема ІЛ-4 та ФНП-α.

За актуальністю, об'ємом і глибиною проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним їх значенням дисертація «Прогностична значимість 25-гідроксивітаміну D та кателецидину LL37 у перебігу реактивних артритів у дітей» повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р № 567 та від 19 серпня 2015 р. № 656 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор – Пугачова Катерина Андріївна - заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Зав. відділом кардіоревматології

ДУ «Інститут охорони здоров'я

дітей та підлітків НАМН України»,

д-р мед.наук, професор

Л. Богмат Л. Ф. Богмат

