

## Відгук

офіційного опонента, професора Марушко Т.В. на кандидатську дисертацію Пугачової Катерини Андріївни «Прогностична значимість 25-гідрооксівітаміну D та кателецидину LL37 у перебігу реактивних артритів у дітей», що подана до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Актуальність теми дисертаційної роботи Пугачової Катерини Андріївни на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук не викликає сумнівів. Вона обумовлена важливістю своєчасності діагностики та призначення лікування реактивних артритів у дітей, що представляють собою групу захворювань суглобів із різноманітним етіологічним факторів і предикторів, що призводять до розвитку цих захворювань у результаті порушення імунітету у генетично схильних осіб. Формування імунного запалення тісно пов'язане з порушенням імунорегуляторних механізмів, основою яких є дисбаланс цитокінів, факторів вродженого і адаптивного імунітету. Діагностика реактивних артритів у дітей до сих пір залишається складною. Існуючі клініко-лабораторні підходи і клінічні рекомендації не дозволяють проводити об'єктивну ранню діагностику цих захворювань і тільки при динамічному спостереженні і комплексному обстеженні можливе виключення інших артритів. На сьогоднішній день існують певні складнощі в своєчасній інструментальній діагностиці реактивних артритів, особливо на ранній стадії. Загроза складається в тому, що при неадекватному прогнозуванні характеру перебігу реактивного артрити у дітей захворювання може набути хронічного перебігу, що може спричинити зниження рухової активності, або, навіть, втрату функції суглобів. За даними літератури останніх років, а саме відкриттям впливу на імунну систему шляхом забезпечення організму природними антимікробними пептидами, перспективним є вивчення ролі вітаміну D у патогенезі артритів. Також

велика увага приділяється вивченню ролі антимікробного пептиду кателецидину LL37, який є компонентами вродженого імунітету і відіграє важливу роль при інфекційних та аутоімунних захворюваннях в якості фактора ініціації як прозапальних, так і протизапальних реакцій. В якості гідного доповнення своєчасної комплексної діагностики реактивних артритів у дітей необхідне впровадження в повсякденну практику ультрaзвукової діагностики із розробкою критеріїв ураження суглобів при реактивних артритах із різною тривалістю захворювання. Таким чином, актуальним є удосконалення та розробка клініко-імунологічних, інструментальних методів діагностики, математичних методів прогнозування перебігу реактивних артритів у дітей для оптимізації лікування та профілактики хронізації запального процесу в суглобах.

Враховуючи вище наведене, наукова робота, що виконана під керівництвом професора Сенаторової Г.С. і спрямована на підвищення ефективності прогнозування перебігу реактивних артритів у дітей шляхом вивчення вмісту 25-гідроксिवітаміну D та кателецидину LL37, імунологічних показників, показників ультрaзвукового обстеження уражених суглобів є актуальною.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі К.А.Пугачової є достатньою та базується на детальному аналізі літературних джерел за темою роботи, коректно визначеної мети та постановці задач дослідження, використанні апробованих методів клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень з подальшим співставленням отриманих результатів, коректному формулюванні висновків дисертації.**

Кількість пацієнтів залучених у дослідження є достатньою для отримання об'єктивних даних. Було проведене клініко-інструментальне обстеження 103 дітей 1-17 років (82 хворих з ураженням суглобів та 21 практично здорова дитина). Клінічні, інструментальні та лабораторні методики використанні в ході виконання дисертаційної роботи відповідають

поставленій меті і задачам дослідження. Статистична обробка отриманих результатів проведена на достатньо високому рівні із застосуванням сучасних статистичних методів. Наукові положення представленої дисертаційної роботи є достовірними та обґрунтованими. Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих результатах та в повній мірі їх відображають.

**Рішення пошукувачем завдань роботи дозволило оптимізувати ефективність прогнозування перебігу реактивних артритів у дітей.**

Обґрунтованість і достовірність результатів досліджень, отриманих при виконанні робіт в рамках дисертації, підтверджено апробацією на семінарах та конференціях, а також публікаціями статей у наукових фахових виданнях.

**Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій.**

В процесі роботи автором доповнено дані стосовно особливостей перебігу реактивних артритів у дітей на сучасному етапі із врахуванням різних варіантів перебігу.

Розширено наукові дані відносно особливостей стану клітинної та гуморальної ланки імунітету порушення балансу про- та протизапальних цитокінів при різних варіантах перебігу реактивних артритів у дітей в дебюті та на подальших етапах захворювання.

Автор уперше дослідив вміст сироваткового 25-гідроксिवітаміну D, який впливає на експресію антимікробного пептиду кателецидину LL37 у дітей з реактивним артритом та визначено, що рівень кателецидину LL37 є маркером ускладненого перебігу та несприятливого прогнозу реактивного артрити в дітей.

Отримано нові дані, які свідчать про наявність більш високої лабораторної активності захворювання в дітей із низьким вмістом сироваткового 25-гідроксивітаміну D.

Розширені ультразвукові маркери морфологічних змін за даними ультрасонографії, що є предиктором хронізації та чинником ризику рецидивування, що дозволило покращити діагностику та прогнозування

перебігу реактивних артритів у дітей.

**Практичне значення результатів дисертаційного дослідження** полягає у можливості оцінити ризик формування більш тяжкого перебігу реактивного артриту в дітей шляхом визначення рівнів 25-гідроксिवітаміну D та кателецидину LL37 у плазмі крові разом із традиційними клініко-біохімічними й інструментальними методами дослідження.

Серед хворих із реактивними артритом при виявленні таких ультразвукових ознак суглобах, як ексудативно-проліферативний синовіт з гіпертрофією синовії, підвищення її васкуляризації дозволяє розробити відповідну тактику лікування та моніторувати динаміку перебігу захворювання й ефективно здійснювати оцінку проведених лікувальних заходів.

Спосіб прогнозування перебігу реактивного артриту в дітей, запропонований автором, дає змогу прогнозувати розвиток хронічного та рецидивуючого перебігу та своєчасно відкорегувати проведене лікування.

**Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана в межах колективної науково-дослідної роботи кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету МОЗ України «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0111U001400).

**Повнота викладу в опублікованих працях положень, висновків, рекомендацій.** За темою дисертації опубліковано 19 наукових праць, з них 7 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 у моноавторстві та 2 статті у фаховому іноземному журналі, 12 тез у збірниках наукових праць, матеріалів і тез науково-практичних конференцій, в тому числі з міжнародною участю.

**Загальна характеристика структури та змісту роботи.** Дисертаційна робота написана українською мовою та викладена на 185 сторінках машинописного тексту, має 30 рисунків, 43 таблиці. Складається з анотації,

вступу, аналітичного огляду літератури, розділу, у якому представлені матеріали та методи дослідження, семи розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу й узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Перелік використаної літератури містить 170 найменувань (80 кирилицею, 90 латиницею).

Дисертація розпочинається з анотацій українською та англійською мовами, представлений список публікацій здобувача.

У вступі здобувач обґрунтовує актуальність проблеми, визначає мету, основні завдання, вказує наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, представлені апробація результатів роботи, публікації. Мета відповідає темі роботи. Задачі дослідження загалом відповідають меті роботи.

У розділі «Огляд літератури» (22 стор.) наведені сучасні дані світової та вітчизняної літератури щодо сучасних поглядів на імунопатогенез, діагностику, проблему прогнозу розвитку рецидивів та хронізації запального процесу при реактивних артритих у дітей. Має 3 підрозділи. Показана роль імунологічних порушень у розвитку реактивних артритів у дітей. Важливий підрозділ щодо аналізу участі вітаміну D та кателецидину LL37 у регуляції імунологічного балансу. Проаналізовані існуючі дані візуалізації у виявленні змін при запальних захворюваннях суглобів. Підборка літератури відповідає поставленим завданням, обґрунтовує необхідність досліджень.

У розділі 2 «Об'єкт та методи дослідження» (5 стор.) дисертантом надана інформація про проведене комплексне обстеження пацієнтів. Серед них основну групу склали 82 дітей віком 1-17 років із запальними артропатіями та група співставлення у кількості 21 здорової дитини. При проведенні УЗД суглобів було використано критерії EULAR/OMECART ultrasound group. Наведені методи дослідження, повна інформація з методик визначення інфекційних тригерів реактивних артритів, показників клітинного, гуморального, моноцитарно-фагоцитарної ланок імунітету,

вмісту інтерлейкінів, рівня каталецидину LL37, рівня 25-гідроксिवітаміну D, рівня глікозаміногліканів . Для статистичного аналізу використовували статистичні пакети програм „Excell for Windows”, „Statistica 7.0. for Windows”, „SPSS 16.0 for Windows”. Процедури, логіка та інтерпретація одержаних статистичних параметрів математично-статистичного аналізу базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики.

У розділі 3 «Загальна клінічна характеристика дітей» (55 стор) наведений детальний аналіз та характеристика клінічних проявів реактивного артрит у обстежених хворих з різними варіантами перебігу, співставлення між клінічними проявами реактивного артрит та ювенільного ревматоїдного артрит. Проведений аналіз відповідності отриманих результатів та даних літератури, зроблене заключення про особливості перебігу різних варіантів перебігу реактивного артрит у дітей на сучасному етапі (проаналізовані ендогенні чинники, широке коло коморбідних станів) у дітей.

Розділ 4 «Порівняльна інструментальна характеристика. Рентгенологічні та ультрасонографічні зміни суглобів хворих на реактивні артрити, ювенільний ревматоїдний артрит» (14 стор.) присвячений аналізу порівняльної характеристики між різними методами променевого обстеження суглобів у дітей. В процесі викладення матеріалів особистого дослідження доказаний факт 100% чутливості та достовірно більшої інформативності ультрасонографії порівняно з рентгенологічним методом візуалізації у діагностиці змін при реактивних артритах у дітей.

Розділ 5 «Особливості імунологічних змін у хворих на реактивний артрит» (16 стор.) присвячений характеристиці та аналізу імунологічного дисбалансу у хворих на реактивний артрит на різних етапах розвитку захворювання та співставлення з показниками при ювенільному ревматоїдному артриті. Імунологічні зсуви були здебільшого неспецифічними і відображали реакцію організму на запалення, яке спостерігалось як у дітей із різними варіантами перебігу реактивного

артриту, так і у хворих групи порівняння.

Дуже цікавий розділ 6 «Забезпеченість 25-гідроксивітаміном D та антимікробним пептидом кателецидином LL 37 хворих на реактивний артрит» (11 стор.), в якому наведені дані про вміст 25-гідроксивітаміну D сироватки крові у дітей з РеА, при чому при первинному обстеженні достовірно частіше реєструвалося зниження його показника у дітей з гострим перебігом та тенденцію до збільшення порівняно з первинним його визначенням на фоні лікування. Достовірної різниці середніх значень вмісту 25-гідроксивітаміну D при первинному обстеженні між групами дітей з гострим та хронічним перебігом РеА виявлено не було, але при хронізації процесу або при загрозі рецидивуючого перебігу спостерігалася тенденція до збереження його недостатності. Кореляційний аналіз свідчив про зв'язки рівня сироваткового 25-гідроксивітаміну D та важкістю та активністю перебігу артрит у дітей

На момент первинного дослідження серед дітей, що хворіли на РеА зареєстровано більш високий рівень антимікробного пептиду кателецидину LL37, порівняно з дітьми групи контролю із відсутністю достовірної відмінності вмісту цього антимікробного пептиду між дітьми з різним варіантом перебігу РеА . В процесі лікування в групі дітей із гострим перебігом РеА половина хворих дітей мали тенденцію до нормалізації кателецидину LL37, проте половина дітей мала підвищення його у плазмі порівняно із первинними результатами його вмісту. Виявлено кореляційну залежність високої сили між рівнем каталецидину LL37 та ІЛ-4, що підтверджує взаємозв'язок цитокінового балансу та вмісту антимікробних пептидів у хворих на РеА. Цікавим був той факт, що хоча за даними літературних джерел рівень вмісту каталецидину LL37 контролюється 25-гідроксивітаміном D, у ході проведеного аналізу не було виявлено кореляційних зв'язків між їх рівнями у дітей з РеА.

Розділ 7 «Прогнозування перебігу реактивних артритів у дітей» (10 стор.) присвячений проведенню простого регресійного логістичного аналізу з

метою визначення відносного ризику тієї чи іншої події у дітей з гострим перебігом РеА та хронічним його перебігом, проведено аналіз відносного ризику клінічних факторів для розвитку хронічного або рецидивуючого перебігу РеА, якщо дитина мала гострий РеА. Клінічними факторами ризику переходу з гострого перебігу до хронічного та рецидивуючого є поява у дітей таких симптомів, як поліартрит та виникнення локальної гіпертермії над ураженим суглобом. Основними предикторами прогнозування переходу гострого перебігу РеА до хронічного та рецидивуючого здебільшого є лабораторні показники. Такими предикторами є рівень 25 гідроксिवітаміну D менше 20 нмоль/л, рівень кателецидину LL37 крові  $> 15,6$  нг/мл та рівень другої фракції глікозаміногліканів крові менше 3,5 Од, підвищення відношення CD4/CD8.

Розділ 7 «Аналіз результатів та їх обговорення» (6 стор.) містить представлені автором актуальність теми і проблемні питання, що викликали необхідність проведення дослідження, мету та завдання роботи. Стисло наведені основні результати проведеного дослідження.

Висновки (6) відповідають меті і задачам дослідження, впливають з суті роботи, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Запропоновані практичні рекомендації (4) мають цінність для практичної охорони здоров'я. Вони чіткі, конкретні.

**Автореферат** повністю відображає основний зміст виконаних досліджень і отриманих результатів дисертаційної роботи та є оформленим згідно з вимогами ДАК МОН України.

**Недоліки, зауваження і побажання до представленої роботи:**

- Доцільно навести таблицю по оцінці суглобового синдрому методом вивчення больового, суглобового та запального індексу Річі;
- більше конкретних резюме в кінці підрозділів із особистими коментарями автора;
- доцільно було навести порівняльну таблицю відповідно до результатів МРТ та інших променевих методів обстеження;



- в розділі 5 наведений дуже великий об'єм досліджень (перевантаження дослідженнями), який не суперечить та повторює дослідження, відображені в літературі;

- в практичній першій рекомендації доцільно конкретно вказати термін диспансерного спостереження для кожного варіанту перебігу реактивного артрит у дітей

- є в наявності орфографічні та граматичні помилки.

Принципових зауважень немає. Вищенаведені зауваження не є істотними, не впливають на позитивну оцінку роботи, не знижують її наукової цінності. Дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки.

**У процесі ознайомлення із дисертацією виникли запитання:**

1. Серед тригерних факторів розвитку РеА Ви вказуєте вакцинацію. Які вакцини були причиною розвитку РеА, чим це пояснюється?

2. При клінічній характеристиці дітей з РеА Ви вказуєте великий відсоток знахідок при ехокардіографії відкритого овального вікна (28%). Чим це можна пояснити?

3. Чи був у Ваших хворих з РеА встановлений діагноз синдрому Рейтера?

4. Хотілося почути власну думку автора з приводу відсутності кореляційних зв'язків між рівнями 25-гідроксिवітаміном D та каталецидину LL37 у дітей з РеА.

5. У якої кількості дітей з РеА спостерігалася трансформація артрит у ЮРА?

6. Ваша позиція згідно можливості створення моделі прогнозування трансформації РеА в ЮРА?

**ВИСНОВОК:** Дисертаційна робота Пугачової Катерини Андріївни «Прогностична значимість 25-гідроксिवітаміну D та каталецидину LL37 у перебігу реактивних артритів у дітей» є завершеною науковою працею, яка має суттєве значення для педіатричної науки і практики, містить науково

обґрунтовані результати, які у сукупності розв'язують важливу науково-практичну задачу сучасної педіатрії щодо підвищення ефективності прогнозування перебігу реактивних артритів у дітей шляхом вивчення вмісту 25-гідроксिवітаміну D та кателецидину LL37, імунологічних показників, показників ультразвукового обстеження уражених суглобів.

За актуальністю теми, обсягом проведених досліджень, методичним рівнем, науковою новизною, обґрунтованими висновками і практичною цінністю робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року). Автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

**Завідувач кафедри педіатрії-2**

**Національної медичної академії**

**післядипломної освіти імені П. Л. Шупіка**

**д.мед.н., професор**



**Т.В. Марушко**

*Т.В. Марушко*  
10.2018