ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» Муквіч Олени Миколаївни на дисертаційну роботу Голубовської Юлії Єгорівни на тему: «Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит при лікуванні імунобіологічними препаратами», поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.055 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія

Науковий керівник: завідувачка кафедри педіатрії-2 НУОЗ України імені П. Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Марушко Тетяна Вікторівна.

1. **Актуальність обраної теми дисертації.**

Дисертаційна робота Голубовської Юлії Єгорівни «Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит при лікуванні імунобіологічними препаратами», що виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія» під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Марушко Т.В., присвячена важливому розділу педіатрії і дитячої ревматології – ювенільному ревматоїдному артриту (ЮРА), оскільки важливими соціально-економічними наслідками цього захворювання є високий ризик інвалідності, неоднозначний прогноз, зниження якості життя, соціальної адаптації та працездатності в дорослому віці.

Зростання дитини - багатофакторний процес, на який впливає ряд системних та місцевих автокринних / паракринних механізмів, що контролюється біохімічними та фізіологічними механізмами, станом харчування, ендокринним статусом та ін..

У дітей з аутоімунними захворюваннями, в тому числі ЮРА, розвиток аномальних моделей зростання характеризується більш суттєвими

порушеннями росту, що обумовлене не лише патофізіологією основного процесу або наслідками тривалої глюкокортикоїдної (ГК) терапії, але й реакцією організму на медіатори запалення, в т. ч. прозапальні цитокіни (TNF-α, IL-6 та ін.), підвищений рівень яких може пригнічувати дію гормону росту на платівку зростання. Зміни в високорегульованих сигнальних каскадах хондроцитів відіграють важливу роль у функціонуванні хрящів платівки росту, які лежать в основі цитокініндукованої затримки росту. Однак, механізми подібних процесів наразі незрозумілі. В цьому аспекті вивчення взаємодій між запальними процесами та шляхами росту є актуальними та потребують вивчення. Краще розуміння механізмів, на які може вплинути розвиток платівки росту, дозволить удосконалити терапевтичні тактики в поліпшенні процесів зросту у цієї категорії дітей.

Означене обумовлює пріоритетність наукових досліджень в галузі дитячої ревматології, які присвячені вивченню фізичного розвитку та стану кісткової системи хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. З цих позицій дисертаційна робота Голубовської Ю. Є., мета якої є профілактика змін фізичного розвитку та стану кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит шляхом визначення клініко-біохімічних та інструментально-променевих показників, при застосуванні різних схем лікування, є важливою і актуальною для практики охорони здоров’я та подальшого розвитку дитячої ревматології, а вибір теми – повністю обґрунтованим.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Виконана дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії-2 Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика «Медико-соціальний супровід, клініко-лабораторна та інструментальна характеристика хворих на ювенільний ідіопатичний артрит при диференційованій терапії із застосуванням генно-інженерних біологічних препаратів» (номер державної реєстрації 0118U001143, 2018-2020 рр.).

3. **Новизна дослідження та отриманих результатів** дисертаційного дослідження Голубовської Ю. Є. полягає в тому, що автором вперше в педіатричній практиці представлені результати оцінки фізичного розвитку та стану кісткової системи хворих з ЮРА на тлі застосування різних методів терапії (метотрексат та генно-інженерні біологічні препарати). Уточнена роль хронічної запальної активності, як несприятливої прогностичної ознаки при ревматологічному процесі, та визначено її вплив на фізичний розвиток та стан кісткової системи при ЮРА. При діагностиці остеопенічного синдрому визначені специфічність та чутливість для медіани значень остеокальцину сироватки крові хворих на ЮРА. Визначено діагностичну значимість сироваткового кальпротектину для оцінки запальної активності, в тому числі на субклінічному рівні, у порівнянні з традиційними маркерами, такими як швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок.

Автором доповнений алгоритм профілактики та відновлення порушень фізичного розвитку, стану кісткової системи у хворих на ЮРА. Підтверджено важливість оцінки вітамін D статусу у дітей з ЮРА та запропоновані профілактичні та лікувальні його дози.

4. **Теоретичне значення результатів дослідження.**

Результати дослідження суттєво доповнили наукові знання, щодо фізичного розвитку та стану кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, що має теоретичну цінність для науково-освітньої галузі.

5. **Практичне значення результатів дослідження** полягає в тому, що отримані автором в ході виконаного дослідження результати дозволили запропонувати алгоритм профілактики та відновлення порушень фізичного розвитку, стану кісткової системи у хворих на ЮРА. Своєчасне застосування імунобіологічної терапії буде сприяти попередженню порушень процесів зростання при ЮРА, покращить прогноз кінцевого зростання та підвищить якість життя пацієнтів.

Для практичної медицини розроблені рекомендації для пацієнтів з ЮРА, які включають моніторинг показників МЩКТ та остеокальцину, для контролю можливості розвитку остеопорозу у даної категорії дітей.

Розроблено та впроваджено в практику схему оцінки росту та його швидкості та схему корекції сироваткового рівня кальцидіолу при виявленні його недостатності чи дефіциту у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом. Автором розраховано та доведено необхідність призначення профілактичних і лікувальних доз вітаміну D при ЮРА.

Способи виявлення субклінічного запалення (оцінка рівня сироваткового кальпротектину) та прогнозування розвитку остеопенії (аналіз показників остеокальцину сироватки крові) у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, які були запропоновані автором, мають важливе значення для практики дитячої ревматології.

Практичні рекомендації впроваджено в клінічну практику відділення кардіоревматології Київської міської дитячої клінічної лікарні (КМДКЛ) №1, наукові та практичні положення дисертаційної роботи були внесені в навчальний процес на кафедрі педіатрії-2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

6. **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Основні положення, висновки і рекомендації сформульовані дисертантом повністю обґрунтовані. Вони викладені в дисертації на підставі глибокого аналізу результатів власних досліджень з застосуванням сучасних адекватних методів їх статистичної обробки і математичного аналізу, а також вивчення даних літератури за напрямком наукових досліджень і співставлення отриманих результатів з даними інших авторів, їх узагальненням і обговоренням.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, які застосовані автором в даному дослідженні, актуальні. Наукові положення, висновки,

рекомендації, сформульовані в дисертації, одержані на достатньому фактичному матеріалі. В процесі дослідження обстежено 142 дитини з діагнозом ЮРА, які отримували синтетичний хворобомодифікуючий протиревматичний препарат (ХМПРП) метотрексат, та пацієнти, в комплексне лікування яких були включені імунобіологічні препарати, що є достатнім для отримання вірогідних результатів.

Грамотний методологічний підхід, ретельно проведений аналіз отриманих результатів дослідження і статистична обробка отриманих даних дозволяє вважати результати роботи вірогідними, а висновки і практичні рекомендації такими, що мають важливе наукове та практичне значення для педіатричної науки та практики.

Дослідження виконано з дотриманням сучасних етичних норм і принципів щодо безпеки здоров'я та збереження прав дитини та схвалено позитивним висновком комітету з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

При виконанні дисертації автор додержувалась протоколів обстеження і лікування хворих, затверджених МОЗ України, та прийнятих у світі діагностичних критеріїв. Для оцінки активності запального процесу при ЮРА та контролю ефективності лікування автором використовувалась шкала JADAS-27, що є загальноприйнятою у світі. З метою оцінки зросту використано коефіцієнт стандартного відхилення зростання за шкалою стандартних відхилень (Standart Deviation Score, SDS), а для оцінки індексу функціональної недостатності (ІФН) - спеціальний опитувальник CHAQ (The Childhood Health Assessment Quesnionnaire), опрацьованої групою авторів ARAMIS (US National Arthritis Data Resource) на базі анкети Стенфордського університету, розробленої для дорослих в 1978 р. James F. Fries (B. Bruce, 2003), що пройшов процедуру валідації в Україні, підтвердивши свою надійність, чутливість, мовну адаптацію серед дітей-українців.

Кількісні та якісні дані оброблені загальновизнаними сучасними статистичними методами з використанням пакету Statistica 6. Описана кількість досліджень і клінічних спостережень достатня для статистичної обробки та дозволяє вважати отримані результати достовірними.

Методи статистичного аналізу, які були використані в дисертації, адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно з використанням стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та контрольних групах. Наведені в роботі таблиці та малюнки переконливі.

Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація Голубовської Юлії Єгорівни викладена грамотною українською мовою на 163 сторінках комп'ютерного тексту. Робота побудована згідно останніх вимог і складається з анотації, вступу, 7 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (містить 166 найменувань, з них 32 кирилицею та 134 латиницею, займаючи 21 сторінку) та додатків. Текст дисертації ілюстровано 20 таблицями та 10 рисунками. Всі розділи дисертації написані логічно, із дотриманням наукового стилю написання.

У вступі дисертації автором відображена актуальність досліджуваної проблематики, сформульована мета і завдання дослідження, відображено загальну характеристику роботи. Завдання дослідження цілком відповідають меті роботи.

Перший розділ дисертації містить огляд сучасних літературно-інформаційних джерел, в якому дисертант розкриває актуальність проблеми порушення фізичного розвитку, причини та наслідки порушень росту кістки у

хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Автором розглянуті лікувальні тактики у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит на сучасному етапі розвитку дитячої ревматології та методики оцінки активності ЮРА, що свідчить про загальну ерудицію дисертанта та глибокі теоретичні знання з тематики дослідження.

В другому розділі дисертації «Матеріали та методи досліджень» представлено дизайн дослідження: критерії включення пацієнтів та розподілу за групами, надана ретельна клінічна характеристика. Для досягнення поставленої мети дисертант використав комплекс сучасних методів дослідження як загально клінічних, так і стандартизованих інструментальних з використанням найбільш інформативних показників, що повністю відповідають меті і задачам роботи. В розділі викладені методики статистичної обробки результатів та вказано на дотримання етичних норм при проведенні досліджень. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Представлена клінічна характеристика з аналізом ретроспективних даних хворих на ювенільний ревматоїдний артрит відображає автора, як досвідченого клініциста, який володіє сучасними методиками клінічної оцінки хворих.

Результати власних досліджень, представлені в чотирьох розділах, які написані в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстровані табличним та схематичним матеріалом.

В розділі 3 автор наводить дані оцінки фізичного розвитку, кісткового віку хворих на ювенільний ревматоїдний артрит при терапії синтетичними ХМПРП та з використанням імунобіологічних препаратів. Чітко охарактеризовані особливості порушень фізичного розвитку та кісткового віку та проаналізовано фактори, які впливають на фізичний розвиток у хворих на ЮРА.

Отримані результати доводять, що порушення росту є тяжким ускладненням ЮРА, що негативно впливає на соматичне та психосоціальне здоров'я. Автором визначено, що хронічний запальний аутоімунний процес є основним фактором, який призводить до порушення фізичного розвитку від низькорослості до тяжкого відставання лінійного росту у хворих на ЮРА, що обґрунтовує агресивність та активність лікувальної тактики у цього контингенту дітей.

В розділі 4 проведена оцінка забезпеченості вітаміном D хворих на ЮРА та рекомендовані дозові режими (профілактичні та лікувальні).

Стан кісткової системи у хворих на ЮРА при терапії синтетичними ХМПРП та з використанням імунобіологічних препаратів оцінено автором в 6 розділі на підставі визначення мінеральної щільності кісткової тканини та концентрації остеокальцину. Дисертантом доведено, що хворі на ЮРА, які в комплексному лікуванні отримують імунобіологічні препарати, мають достовірно кращі показники МЩКТ та вищі значення концентрації остеокальцину, ніж пацієнти, в терапевтичній схемі яких використовується виключно метотрексат.

Представляє практичний інтерес і представлення остеокальцину як біомаркеру з високою чутливістю та специфічністю, що дає можливість запідозрити остеопенічні зміни при ЮРА для своєчасної їх корекції.

В розділі 6 на підставі проведених досліджень підтверджено значення показника сироваткового кальпротектину (mrp8/14 (s100a8/9)), як інформативного діагностичного маркера активності хвороби та ефективності застосованого лікувального комплексу.

Характеризуючи, в цілому, розділи власних досліджень, необхідно підкреслити, що Голубовська Ю.Е. провела багатогранні та об'ємні дослідження, які заслуговують на увагу як у науковому, так і в практичному плані. Кожний розділ завершується висновками, які узагальнено відображають отримані результати.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження » об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведено їх обговорення та порівняльний аналіз.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної достовірності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи представлено у 13 наукових працях, із них: 4 статті у фахових наукових виданнях України, рекомендованих МОН України, 1 стаття у науковому фаховому виданні країни ЄС/ОЕСР (Італія), що індексується базою SCOPUS – Q 4, 5, публікацій у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, з яких 4 є англомовними та опубліковані у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз (Scopus та/або Web of Science Core Collection), отримано 3 патенти України на корисну модель. Основні положення дисертаційної роботи представлені на достатній кількості науково-практичних конференцій з міжнародною участю.

9. Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, що виконана під керівництвом д.мед.н., професора Марушко Т.В. Дисертант самостійно провела аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, відбір тематичних хворих до груп спостереження, розробила індивідуальну картку дослідження, створила комп'ютерну базу даних, здійснила статистичне опрацювання отриманих даних, інтерпретацію результатів проведеної роботи з написанням усіх розділів дисертації та висновків. Автор безпосередньо приймала участь у клінічному веденні хворих. Положення наукової новизни, практичної значимості дисертаційного дослідження обговорені та остаточно сформульовані спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Марушко Т.В. Дослідження, на які були

отримані Патенти України на корисну модель, розроблені дисертантом у співавторстві.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеню доктора філософії Голубовської Юлії Єгорівни на тему: «Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит при лікуванні імунобіологічними препаратами» встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Голубовської Юлії Єгорівни є оригінальним.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Для практики охорони здоров'я автором рекомендується щорічний моніторинг оцінки стану кісткової системи з проведенням рентгенівської денситометрії, визначенням показника остеокальцину сироватки крові. З метою визначення подальшої тактики терапії та запобіганню остеопенії автор рекомендує визначати сумарний показник активності ЮРА, використовуючи при субклінічному запальному процесі рівень кальпротектину (MRP8/14 (S100A8/9)) у сироватці крові. Для створення та підтримки оптимального статусу вітаміну D автором запропоновані методики його призначення у хворих на ЮРА

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Голубовської Юлії Єгорівни на тему: «Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит при

лікуванні імунобіологічними препаратами» відповідає профілю спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.055 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та спеціальності 228 Педіатрія.

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає. Для дискусії та уточнення окремих положень дисертаційної роботи пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Чи враховували Ви при визначенні профілактичної та лікувальної доз вітаміну D пацієнтам з ЮРА, що діти з ревматичними захворюваннями мають додаткові потреби в цьому вітаміні, обумовлені тривалістю, активністю хвороби, специфічністю проведеної медикаментозної терапії?

2.Що за результатами Ваших досліджень мало кращий прогноз для досягнення фізіологічних концентрацій BD: повна курсова доза BD чи частота дозування (щодня, щотижня або щомісяця)?

3. Чи вважаєте Ви за доцільне використання надвеликих пероральних або парентеральних доз вітаміну D для досягнення генетичних та епігенетичних ефектів при аутоімунних захворюваннях?

4.Сироватковий кальпротектин - специфічний біомаркер аутоімунного процесу чи взагалі любого запалення? Чому на Вашу думку сироватковий кальпротектин є більш чутливим біомаркером, ніж СРБ, ШОЕ? Чи має він прогностичне значення?

13. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертація Голубовської Юлії Єгорівни на тему: «Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит при лікуванні імунобіологічними препаратами», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія, присвячена актуальній проблемі сучасної педіатрії, є закінченим науковим дослідженням, яке містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – підвищення ефективності профілактики змін фізичного

12

фізичного розвитку та стану кісткової системи у хворих на ЮРА шляхом визначення клініко-біохімічних та інструментальних показників, при застосуванні різних схем лікування. Завдяки грамотному методичному підходу, правильно побудованому дизайну дослідження автору вдалося досягти поставленої мети. Дані, отримані автором дисертації, мають важливе значення для сучасної педіатричної науки та практики.

Виходячи з актуальності, об'єму та рівню дослідження, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувачки, дисертаційна робота Голубовської Юлії Єгорівни на тему: «Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит при лікуванні імунобіологічними препаратами» повністю відповідає вимогам п.10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеню доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, та її автор Голубовська Юлія Єгорівна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 Педіатрія.

Офіційний опонент

Завідувачка відділенням дитячої ревматології
та аутозапальних захворювань
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»,
доктор медичних наук, професор Олена Муквіч

ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
УЧЕНИЙ СЕКРЕТАР ІНСТИТУТУ

Підпис засвідчую, вчений секретар
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»,
доктор медичних наук, професор Валентина Березенко