

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Станіславчука Миколи Адамовича

на дисертаційну роботу Абрагамович Уляни Орестівни

«Характеристика соматичних коморбідних уражень у хворих на системний червоний вовчак: систематизація; вплив на клінічний перебіг, ефективність лікування, прогноз», виконану у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України і подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю

14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність. Дисертаційна наукова праця Абрагамович Уляни Орестівни присвячена одній з найбільш складних для лікування та несприятливій за кінцевим прогнозом системній хворобі сполучної тканини – системному червоному вовчаку (СЧВ) з акцентом на наявних синтропічних коморбідних ураженнях внутрішніх органів. Клінічні прояви вовчака у різних хворих і в різні періоди хвороби істотно відрізняються, а перебіг зазвичай є хвилеподібним, із чергуванням ремісій і загострень.

За результатами епідеміологічних досліджень поширеність СЧВ коливається у значних межах – найвищою вона є у Північній Америці (більше 200 випадків на 100 тис населення), а найнижчою – в країнах Африки (менше 30 випадків на 100 тис населення). Прослідковується тенденція до зростання поширеності СЧВ в усіх регіонах, а його етіологію до сьогодні остаточно не з'ясовано.

Незважаючи на те, що діагностичні критерії встановлення діагнозу «Системний червоний вовчак» неодноразово оновлювались, не рідкими залишаються ситуації коли діагноз СЧВ є клінічно очевидним, але кількість критеріїв є недостатньою, а тому відстрочується належне лікування з усіма негативними наслідками.

У свою чергу, не менш складним та актуальним питанням сучасної медицини є коморбідність. Відомо, що хворим на СЧВ притаманні множинні коморбідні ураження різних органів і систем з вираженим клінічним поліморфізмом, що ускладнює діагностику захворювання, негативно впливає на перебіг та прогноз. При цьому залишаються не з'ясованими етіопатогенетичні зв'язки основного захворювання з синтропічними станами.

Важливою і до кінця не вирішеною до сьогодні проблемою діагностики вовчачка є коректна комплексна оцінка важкості хвороби. Досі не створено методики, яка б дозволила, використавши ступінь активності, характер перебігу хвороби, наявність, кількість і важкість синтропічних коморбідних уражень органів та систем, комплексно оцінити функціональний стан пацієнта з кількісним визначенням функціонального класу захворювання. Така методика значно полегшила б прийняття рішення щодо призначення адекватного диференційованого лікування, дозволила б об'єктивно контролювати ефективність лікування, об'єктивізувати експертизу хворих в процесі динамічного спостереження.

Окрім цього, в останні роки були спроби виокремити основні чинники, які погіршують прогноз хворих на СЧВ і збільшують ризик смерті, однак існуюча інформація є на сьогодні є фрагментарною, а часом суперечливою. Тому встановлення комплексу прогностично несприятливих чинників у цієї категорії хворих як і створення рекомендацій щодо диференційованого застосування лікарських засобів, з метою досягнення клінічної ремісії або мінімізації активності хвороби, покращення віддалених результатів та підвищення якості їх життя є вкрай важливими.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційної роботи затверджена вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 6 від 18 березня 2014 р.) і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу

хронічної патології з врахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0116U004502), співвиконавицею якої є здобувачка.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні і має безперечну наукову новизну. Проведене дослідження дозволило удосконалити діагностику, визначити прогноз для хворих на системний червоний вовчак, підвищити ефективність лікування на основі комплексної оцінки соматичних коморбідних уражень, їх систематизації, з'ясування впливу на клінічний перебіг основної хвороби. Дисертанткою уперше обґрунтовано доцільність використання розробленої методики встановлення діагнозу «Системний червоний вовчак», яка полягає у використанні клініко-лабораторно-інструментального діагностичного комплексу і пошуку хоча що найменше трьох з 14 критеріїв (синдром Рейно, серозит (перикардит, плеврит), ураження нирок (протеїнурія, циліндрурія), артральгії, міальгії, неврологічні прояви (судоми, психоз), «метелик», фотосенсибілізація, алопеція, сітчасте ліведо, тромбоцитопенія, підвищення температури тіла; підвищення титру антитіл до двохспіральної ДНК та антинуклеарних антитіл.

Уперше авторкою виокремлено синтропічні коморбідні стани: хвороби серцево-судинної (капілярит, синдром Рейно, ангіопатія сітківки, сітчасте ліведо, тромбоз вен, симптоматична артеріальна гіпертензія, атеросклероз, стабільна стенокардія, міокардит), дихальної (легенева гіпертензія, пневмосклероз, пневмофіброз, пневмоніт), травної (стеатогепатит, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит), ендокринної (автоімунний тироїдит, ожиріння), нервової (органічний мозковий синдром, вегетосудинна дистонія, дисциркуляторна енцефалопатія, цефальгія), опорно-рухової (артральгії, міальгії, остеопенія, остеопороз, асептичний некроз кісток), сечостатевої (порушення оваріально-менструального циклу) систем, шкіри та її придатків (алопеція), системи крові (анемія, геморагійний васкуліт), ураження очей (хронічний кон'юнктивіт, синдром «сухого ока», глаукома, увеїт, катаракта, ураження/атрофія зорового нерва) та імунної системи (імунодефіцит). Усі вони охарактеризовані й

визначено їх особливості асоціації з СЧВ залежно від статі, віку хворих та тривалості захворювання.

Уперше розроблено методику і створено комп'ютерну програму, яка, враховуючи активність хвороби, характер її перебігу, кількість та важкість уражень органів і систем із врахуванням синтропічних коморбідних станів, з допомогою онлайн калькулятора дає змогу визначити функціональний клас СЧВ.

Уперше визначено прогностично несприятливі чинники хворих на СЧВ, до яких належать судоми, вік менше 42,5 років, лімфопенія, вовчаковий антикоагулянт, міокардит, асептичний некроз кісток, чоловіча стать, карієс, циліндрурія, протеїнурія, автоімунний гепатит, пневмоніт, герпес I/II типів. Найвищий ризик мають хворі з констеляцією таких чинників як чоловіча стать, індекс маси тіла вище 26,8 кг/м² та автоімунний гепатит.

Уперше дисертанткою показано, що ефективність лікування хворих на СЧВ можна підвищити при ранній діагностиці і ранньому початку лікування з включенням у лікувальний комплекс, окрім базових, лікарських засобів, спрямованих на корекцію синтропічних коморбідних станів. Авторка продемонструвала, що можливість динамічного спостереження та адекватна швидка корекція лікування на основі застосування оновлених діагностичних критеріїв та використання показника функціонального класу СЧВ, а також врахування чинників ризику смерті цієї категорії хворих також дозволяє суттєво підвищити ефективність терапії та покращити прогноз даної категорії хворих.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів виконаного дисертаційного дослідження полягає в підвищенні ефективності діагностики СЧВ на основі використання оновлених авторкою 14 критеріїв і за умов наявності що найменше трьох діагноз вважається встановленим.

З практичної точки зору має значення положення роботи, яке для вибору тактики лікування та прогнозу перебігу захворювання, диктує необхідність виявляти у хворих на СЧВ коморбідні стани, виокремлювати з них синтропічні,

для чого проводити комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечостатевої, опорно-рухової, ендокринної, нервової систем, оцінки стану шкіри та її придатків, системи крові, органів чуття та імунної системи.

У клінічній практиці для оптимізації експертної оцінки стану хворих на СЧВ, аналізу динаміки перебігу хвороби та оцінки ефективності лікування авторкою запропоновано встановлювати функціональний клас системного червоного вовчака, розрахованого за спеціальною методикою шляхом інтегрування показників активності хвороби, характеру її перебігу, кількості і важкості синтропічних коморбідних уражень.

Важливим практичним виходом роботи є встановлення прогностично несприятливих чинників: судоми, вік менше від 42,5 років, лімфопенія, підвищення вовчакового антикоагулянту, міокардит, асептичний некроз кісток, чоловіча стать, циліндрурія, протеїнурія, автоімунний гепатит, пневмоніт, простий герпес I/II типів, та, особливо, констеляція чоловічої статі, ІМТ понад 26,8 кг/м² та автоімунного гепатиту.

Авторкою показано, що лікування хворих на СЧВ має бути комплексним, диференційованим, індивідуалізованим і ґрунтуватись на використанні оновлених критеріїв діагнозу, що забезпечує раннє встановлення діагнозу СЧВ і початок лікування; з включенням до комплексу лікування лікарських засобів, спрямованих на коректування наявних синтропічних коморбідних уражень; з динамічним спостереженням та швидкою корекцією лікування, яка можлива завдяки застосуванню показника функціонального класу системного СЧВ; з врахуванням чинників ризику смерті таких хворих.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес ревматологічного та кардіологічного відділів, відділу нефрології і діалізу Центру трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», консультативної поліклініки Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного та кардіологічного

відділів Клініки терапії Військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України, у педагогічний процес підготовки студентів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Харківського національного медичного університету, що підтверджено 25 актами впровадження.

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

У дисертаційній роботі використані сучасні інформативні, адекватні методи досліджень, що дозволило комплексно підійти до вирішення мети та поставлених завдань дисертаційної роботи. Дослідження проведено на високому методичному та технічному рівні.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій підтверджена аналізом обстежень значної кількості хворих (604 особи), використанням сучасних методів діагностики, послідовним виконанням всіх етапів наукового пошуку, аналізу результатів, використанням сучасних статистичних методів обробки інформації медико-біологічних досліджень.

Сформульовані в дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є аргументованими і логічними, оскільки базуються на результатах, отриманих у процесі виконання роботи, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають теоретичне та практичне значення. Необхідно відзначити, що висновки дисертаційного дослідження мають об'єктивний характер, базуються на грамотному використанні клініко-лабораторних та інструментальних методів.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертаційна робота У. О. Абрагамович побудована за загальноприйнятим планом, оформлена відповідно до вимог ДАК України. Дисертація викладена сучасною літературною українською мовою на 517 сторінках, складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу, у якому подано клінічну характеристику обстежених хворих, опису методологічних принципів і методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення

отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних праць (513), із яких 98 кирилицею, 415 – латиницею та додатків. Основний текст становить 292 сторінки, добре ілюстрований (103 таблиці, 104 рисунки).

Матеріал дисертаційної роботи викладений чітко відповідно до структури та змісту.

Дисертаційна робота починається з **анотації** українською та англійською мовами. У ній стисло наведено основні результати дослідження, аспекти його наукової новизни та практичного значення.

У **вступі** чітко окреслено актуальність обраного наукового напрямку, переконливо та з достатньою повнотою обґрунтовано доцільність проведення дослідження, зазначено зв'язок з науковими програмами, чітко сформульована мета та завдання дослідження, визначена наукова новизна та практична цінність отриманих результатів, особистий внесок здобувача, подана інформація щодо апробації та впровадження результатів дисертаційної роботи.

Розділ 1 «Огляд літератури» базується на новітній інформації з літературних джерел, що підтверджує вміння авторки працювати з сучасною науковою літературою, визначати наукові пріоритети та тенденції. Так, в огляді літератури авторка відображає сучасні погляди на проблему системного червоного вовчака, починаючи з обговорення вивчених та дискусійних питань щодо суті, патогенезу та проявів системного червоного вовчака з позиції останніх досягнень клінічної медицини – успіхів, проблем та перспективних шляхів їх розв'язання акцентуючи увагу на критеріях СЧВ і сучасних стандартах клінічно-лабораторної та інструментальної його діагностики і діагностики соматичних коморбідних уражень. Підсумовуючи огляд літературних джерел, авторка обґрунтовує необхідність більш детального вивчення СЧВ, з проведенням досліджень спрямованих на розробку підходів до ранньої діагностики захворювання, комплексної оцінки функціонального стану пацієнтів за умов коморбідності.

Розділ 2 «Методологічні принципи, методики досліджень та загальна клінічна характеристика хворих» дисертантка структурує на 3 підрозділи, в

яких детально висвітлені методологічні принципи дослідження, використані методики та загальна клінічна характеристика хворих. Дисертантка обстежила достатню кількість хворих, а глибина та кількість використаних сучасних лабораторних, інструментальних та статистичних методів відповідають вимогам, які стосуються такого рівня робіт. Авторка чітко описує запропонований нею підхід до дизайну дослідження, етапність його проведення.

У **третьому розділі** дисертації, який складається з двох підрозділів, авторкою проведено оцінку діагностичної та прогностичної цінності критеріїв діагнозу СЧВ та запропоновано методику використання оновлених критеріїв. Розділ завершується коротким резюме, в якому висвітлено основні результати даної частини роботи.

Четвертий розділ містить результати вивчення синтропічних коморбідних уражень: системи кровообігу, травлення, дихання, ендокринної системи та порушення обміну речовин, нервової, опорно-рухової, сечостатевої систем, ураження шкіри та її придатків, системи крові, органів чуття та імунної системи. Розділ структурований на 11 підрозділів. Дисертантка вказує, що у хворих на СЧВ є низка уражень, частота яких зростає зі збільшенням активності основного захворювання, тобто вони є синтропічними коморбідними. До таких уражень належать хвороби серцево-судинної (симптоматична артеріальна гіпертензія, міокардит, атеросклероз, стабільна стенокардія, капілярит, синдром Рейно, ангіопатія сітківки, сітчасте ліведо, тромбоз вен,), дихальної (легенева гіпертензія, пневмосклероз, пневмофіброз, пневмоніт), травної (стеатогепатит, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит), сечостатевої (порушення оваріально-менструального циклу), опорно-рухової (артральгії, міальгії, остеопенія, остеопороз, асептичний некроз кісток), ендокринної (автоімунний тироїдит, ожиріння), нервової (органічний мозковий синдром, вегетосудинна дистонія, дисциркуляторна енцефалопатія, цефалгія), шкіри та її придатків (алопеція), системи крові (анемія), ураження очей (кон'юктивіт, синдром «сухого ока», глаукома, увеїт, катаракта, ураження/атрофія зорового нерва) та імунної системи (імунодефіцит). Показано, що наведені патологічні стани є переважно

середнього ступеня важкості та виявляються з різною частотою залежно від статі, віку хворих та тривалості захворювання.

П'ятий розділ авторка присвятила створенню методики визначення функціонального класу СЧВ, яка б відповідала сучасним потребам клініцистів, здійснивши комплексну кількісну оцінку вовчак з урахуванням показників активності хвороби, закономірностей її перебігу, кількості й важкості синтропічних коморбідних станів.

Шостий розділ дисертації складається з п'яти підрозділів, у яких дисертантка проаналізувала чинники, які впливають на смертність хворих на СЧВ, зокрема демографічні, клінічні, критерії діагнозу системного червоного вовчак (ACR,1997), патогенетично асоційовані з СЧВ синтропічні коморбідні соматичні ураження та їх констеляції.

У **сьомому розділі** авторка обґрунтувала нові підходи до діагностики та лікування хворих на СЧВ за умов коморбідних синтропічних уражень. Показано, що завдяки використанню оновлених критеріїв діагнозу «Системний червоний вовчак», включення до лікувального комплексу лікарських засобів для курації патогенетично асоційованих нозологій, динамічне спостереження та вчасна корекція лікування відповідно функціонального класу захворювання, урахування прогностично несприятливих чинників, дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування хворих на СЧВ.

Розділ «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» присвячено узагальненню та обговоренню отриманих результатів, порівняння їх з результатами інших авторів. Матеріал розділу викладений послідовно і логічно, що свідчить про наукову зрілість дисертантки. Авторка репрезентує обґрунтоване наукове і практичне значення результатів.

Завершують роботу **висновки**, висвітлені у п'яти основних наукових положеннях, які логічно випливають з проведених досліджень, повністю відповідають завданням та меті, мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення. **Практичні рекомендації** чіткі, конкретні, зрозумілі, доступні для використання у практиці закладів охорони здоров'я. **Список**

використаних джерел містить достатню кількість сучасних українських та іноземних літературних посилань.

Повнота викладення результатів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертації опубліковано 51 працю, із яких 22 статті у фахових наукових виданнях України (дві з них – огляди літератури), 10 статей у зарубіжних періодичних виданнях (три з них – у журналах наукометричної бази Scopus), 18 тез доповідей. Зміст проведеного дослідження повністю відображений у публікаціях. Автореферат відповідає суті, змісту і структурі самої дисертації та відображає її основні положення.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату

Дисертація та автореферат оформлені згідно вимог ДАК МОН України, зауважень по суті роботи, методиці виконання, опрацюванню та інтерпретації отриманих результатів немає. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату дозволяє вважати, що мета наукової роботи досягнута, а поставлені завдання дослідження вирішені. У той же час є декілька зауважень, які не мають принципового значення:

- виявлені поодинокі стилістично невдалі вирази у тексті роботи;
- деякі фрагменти тексту перевантажені цифровим матеріалом
- висновок 2 надміру деталізований і міг би бути розділеним на два окремих висновки.

Тема дисертаційної роботи є вкрай важливою для сьогодення, дослідження є цікавим та ретельно виконаним. У якості наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання:

1) Вами виділено 11 груп синтропічних коморбідних уражень. Якими спільними патогенетичними механізмами вони об'єднані?

2) Які з Ваших практичних рекомендацій можуть бути впроваджені і на яких рівнях (первинному, вторинному, третинному) медичної допомоги?

3) Чи Ви використовували біологічну терапію у Ваших пацієнтів? Чи є особливості її призначення у хворих на СЧВ залежно від коморбідних синтропічних уражень?

Загальне враження від дисертаційної роботи позитивне, а вказані недоліки і зауваження не зменшують наукового теоретичного і практичного значення отриманих результатів, а мають рекомендаційне спрямування.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи

Матеріали вказаної дисертаційної роботи, практичні рекомендації та висновки можуть бути використані в практичній діяльності лікарів загальної практики-сімейної медицини, ревматологів, терапевтів, гастроентерологів, кардіологів, а також у навчальному процесі у вищих медичних навчальних закладах.

ВИСНОВОК

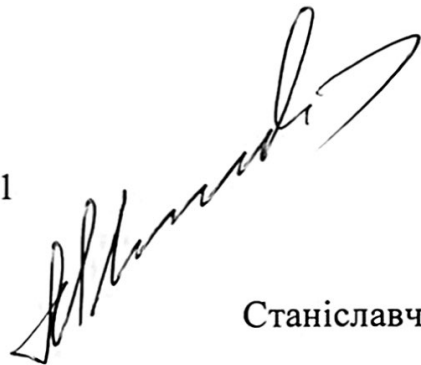
Дисертаційна робота Абрагамович Уляни Орестівни «Характеристика соматичних коморбідних уражень у хворих на системний червоний вовчак: систематизація; вплив на клінічний перебіг, ефективність лікування, прогноз» є завершеною, самостійною науковою працею, яка поглиблює знання в галузі внутрішньої медицини, актуальна за змістом, реалізована на сучасному методичному рівні, відзначається науковою та практичною значимістю. У праці отримані нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують наукову проблему - удосконалення діагностики, визначення прогнозу для хворих на системний червоний вовчак, підвищення ефективності лікування на основі комплексної характеристики соматичних коморбідних уражень, їх систематизації, з'ясування впливу на клінічний перебіг основного захворювання.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, науково-методичним підходом, науковою новизною результатів, їх практичною значущістю, вагомістю висновків і практичних рекомендацій дисертаційна робота повністю відповідає

вимогам п. 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова



Станіславчук М. А.



Підпис Станіславчук М. А.
в.п.н. відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
імені М. І. Пирогова
Г. К. Удаснова
11 03 2021