

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
Волошиної Олени Борисівни на дисертаційну роботу Пехенько Валентини  
Сергіївни "Оптимізація патогенетичної терапії ревматоїдного артриту у  
поєднанні з артеріальною гіпертензією", представлену на здобуття наукового  
ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю  
14.01.02 - внутрішні хвороби

**Актуальність теми дисертації.** Актуальність дисертаційного дослідження визначається тим, що ревматоїдний артрит (РА) є найпоширенішим автоімунним захворюванням, а також тим, що хронічний запальний процес, характерний для РА, підвищує імовірність виникнення кардіоваскулярних захворювань, в т.ч. й артеріальної гіпертензії (АГ). Поєднання цих патологічних станів обумовлює їх взаємообтяжуючий вплив, а відтак погіршення стану здоров'я та якості життя хворих, що значно поглиблює їх фізичну та соціальну дезадаптацію, визначає резистентність до лікування та підвищує ризик летальності. З огляду на те, що лікування АГ при РА є проблематичним, оскільки більшість препаратів, які застосовують для лікування РА, можуть сприяти резистентності АГ, пошук нових підходів до лікування, шляхів зменшення негативного впливу ліків на організм, підвищення ефективності комбінованої фармакотерапії хворих на РА з АГ залишається актуальним в широких колах медичних фахівців пов'язаних з цією проблематикою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно до плану НДР Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і с фрагментом НДР кафедри загальної практики (сімейної медицини) «Розробка методів діагностики та корекції метаболічних, ендокринних, імунних, гемокоагуляційних та функціональних порушень у хворих з найбільш поширеними неінфекційними захворюваннями» (№ державної реєстрації 0110U002338). Дисертант є співвиконавцем фрагменту цієї роботи.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Робота Пехенько Валентини Сергіївни «Оптимізація патогенетичної терапії ревматоїдного артриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією» базується на обстеженні 89 хворих. При встановленні діагнозу РА дисертант враховувала положення Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Ревматоїдний артрит» (Наказ МОЗ

України №263 від 11.04.2014), а АГ - Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України №384 від 24.05.2012).

Комплексе досліджень включав сучасні методи обстеження пацієнтів з використанням загальноклінічних, лабораторних, інструментальних, статистичних методів дослідження, а також анкетування хворих на РА з різним ступенем активності запального процесу, що перебігає у поєднанні з АГ.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Наукова новизна дослідження Пехенько В.С. полягає в тому, що в дисертаційній роботі вперше, на основі розробленого дисертантом комплексного методу дослідження, який вдало поєднує загальноклінічні, лабораторні інструментальні, статистичні методи дослідження, а також анкетування хворих на РА з різним ступенем активності запального процесу, що перебігає у поєднанні з АГ, обґрунтовано концепцію щодо ролі системної відповіді, яка призводить до дисбалансу показників запалення та ендотеліальної дисфункції судин.

Вперше, спираючись на результати наукового дослідження, доведено взаємозв'язок між такими показниками запальної реакції як швидкість зсідання еритроцитів - (НЗЕ), токсична зернистість нейтрофілів - (ТЗН), С-реактивний протеїн - (СРП), та порушенням імунітету і ліпідного обміну у хворих на РА з різним ступенем активності запального процесу, поєднаного з АГ.

Доповнено наукові дані щодо імунологічних механізмів формування автоімунної відповіді у хворих на РА з різним ступенем активності процесу у поєднанні з АГ.

Вперше, у відповідності до сучасних уявлень про спільність механізмів розвитку та взаємовплив РА та АГ, сформульовано та обґрунтовано ряд практичних пропозицій спрямованих на оптимізацію комплексного лікування коморбідної патології пацієнтів з РА та АГ шляхом застосування комбінованої терапії АГ та включенням у схему лікування РА інфліксимабу, що дозволяє поліпшити функціональну активність, працездатність та якість життя пацієнтів в цілому, а також зменшити побічні ефекти та ускладнення, які виникають у хворих з коморбідною патологією протягом лікування.

**Загальна характеристика роботи.** Дисертаційна робота написана українською мовою на 172 сторінках друкованого тексту, з яких 133 сторінок займає основний текст. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень,

аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій списку використаної літератури (208 джерел: 132 – кирилицею, 76 – латиною) та додатків (акти впровадження). Дисертація містить 35 таблиць та 3 рисунки.

*Вступ* структурований згідно до сучасних вимог щодо дисертаційних досліджень. У вступі дисертації розкрито актуальність проблеми, надана характеристика об'єкту, сформульована мета, завдання, наукова новизна та практична цінність роботи, кількість публікацій, представлено дані про апробацію результатів дисертації на наукових форумах.

Досить глибоким за широтою висвітлення є *огляд* літератури (Розділ I), у трьох підрозділах якого на 27 сторінках висвітлені основні світові досягнення в діагностиці та лікуванні ревматоїдного артриту поєданого з артеріальною гіпертензією.

У *другому* розділі на 20 сторінках надано матеріали та методи досліджень, а також детально та всебічно висвітлена клінічна характеристика 89 хворих, критерії включення та виключення. Детально описані методи обстеження, зокрема, визначення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів; визначення кількості лімфоцитів різних субпопуляцій; визначення рівня імуноглобулінів класів А, G, М у сироватці крові; визначення вмісту С-реактивного протеїну, ревматоїдного фактору, антистрепсолізину-О; визначення рівню циркулюючих імунних комплексів у сироватці периферичної крові; визначення вмісту про- і протизапальних цитокінів сироватки крові; кількісного визначення вмісту фактора некрозу пухлини; рівню оксиду азоту; визначення вмісту ендотеліну та церулоплазміну.

З інструментальних методів здійснювали ризикологічне дослідження кісток та легень, добове моніторування артеріального тиску, електрокардіографію.

У *третьому* розділі дисертаційної роботи «Особливості запальних і метаболічних змін у хворих при ревматоїдному артриті коморбідному з артеріальною гіпертензією на глі лікування», відповідно до структури дослідження, при обстеженні 89 хворих, що були розділені на три групи залежно від виду лікування ревматоїдного артриту, було визначено, що зниження показників запальної реакції, рівня оксиду азоту, а також зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів було більш виражене у групі пацієнтів, що отримувала комбіновану терапію метотрексатом та інфліксимабом.

У *четвертому* розділі клінічних досліджень вивчалась «Динаміка показників імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит коморбідний з артеріальною гіпертензією в залежності від виду лікування». Встановлено, що при застосуванні комплексної терапії з використанням препаратів-інгібіторів фактора некрозу пухлин- $\alpha$  відбувається оптимізація співвідношення вмісту про-, протизапальних та вазоконстрикторних цитокінів, зберігається функціональна активність фагоцитуючих клітин на мінімальному адаптивному рівні у відповідь на мікробні антигени та відбувається позитивна динаміка змін показників клітинного імунітету в процесі лікування.

В *п'ятому* розділі дисертації досліджувалась «Оцінка якості життя пацієнтів з ревматоїдним артритом коморбідним з артеріальною гіпертензією». Якість життя пацієнтів автор досліджував за допомогою стандартизованого неспецифічного опитувальника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status). Було доведено, що у хворих, які отримували в комплексному лікуванні інфліксимаб показники якості життя покращувались швидше та стабільніше.

В заключенні дисертаційної роботи автор наводить «*Аналіз та узагальнення результатів*», який проведений на основі виконаної роботи та відображає отримані власні результати в контексті співставлення їх з результатами вітчизняних та іноземних науковців.

*Висновки та практичні рекомендації* сформульовані чітко, відповідають меті дисертаційної роботи, отриманим результатам та ґрунтуються на основних положеннях дисертації.

**Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях.** Результати дослідження повністю висвітлені у 9 наукових працях, з яких 6 статей у фахових періодичних наукових виданнях України (в т. ч. 5 без співавторства), з них 1 стаття в електронному фаховому виданні України, 2 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Index Copernicus та РИНЦ. Безперечно, всі положення дисертації, що винесено на захист, знайшли своє відображення в опублікованих статтях. Матеріали дисертації обговорені на багатьох науково-практичних конференціях.

**Практичне значення результатів дослідження.** Результати, отримані під час виконання дисертаційної роботи В.С. Пехенько, що винесено на захист, мають важливе практичне значення, оскільки проведені клініко-лабораторні дослідження дозволять розширити уяву практичних лікарів про формування активного запального процесу, імунологічного зсуву, порушень ліпідного обміну у хворих на РА з різними ступенями активності при



коморбідності з АГ, дозволять лікарям практичної ланки охорони здоров'я обґрунтовано призначати в комплексній терапії РА високого ступеня активності, поєднаного з АГ біопрепарат хворобомодифікуючої дії інфліксемаб (за відсутності протипоказань).

Вдале поєднання сучасних діагностичних методів дослідження з клінічними спостереженнями, ретельний аналіз отриманих результатів дослідження, дозволили автору зробити важливі практичні висновки і сформулювати рекомендації для оптимізування лікування АГ у хворих на РА з різними ступенями активності з метою поліпшення прогнозу у хворих з коморбідною патологією, які були достатньо широко впроваджені в практику лікування низки стаціонарних медичних закладів.

**Зауваження та побажання.** Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу у цілому, доцільно висловити деякі дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи, які носять рекомендаційний характер, не ставлять під сумнів отримані наукові результати:

1) Відомо, що нестероїдні протизанальні препарати сприяють підвищенню АГ у хворих на АГ. У плані дискусії хотівсь би знати думку дисертанта щодо впливу інфліксемабу на рівень АГ. Якщо немає негативного впливу, то доцільно було б включити це положення у висновки та положення наукової новизни.

2) На мій погляд, недоцільно виносити в окремий підрозділ показники якості життя до лікування – це не головна мета дослідження.

3) Уявляється доцільним вибрати в якості порівняння групу з АГ без РА.

4) Чи були зафіксовані впродовж дослідження побічні дії застосування інфліксемабу, як часто їх виявляли?

Ретельно ознайомившись з текстом автореферату дисертації я маю підстави стверджувати, що за структурою та змістом він відповідає вимогам, що ставляться ВАК України. У тексті автореферату, що є належним чином структурованим, чітко представлені основні положення та етапи досліджень; автореферат в достатній мірі розкриває актуальність обраної теми дисертації та демонструє необхідну ступінь обґрунтованості наукових положень та результатів і висновків здійсненого Пехенько В.С. дисертаційного дослідження.

### **ВИСНОВОК**

Дисертація Пехенько В.С. є, в цілому, завершеною науковою працею, при роботі над якою отримані нові науково обґрунтовані та практично цінні результати, а теоретична і практична значущість роботи дозволили автору використати ці результати на практиці шляхом впровадження дієвих

рекомендації щодо оптимізування лікування АГ у хворих на РА з різними ступенями активності з метою поліпшення прогнозу у хворих з коморбідною патологією, які були достатньо широко впроваджені в практику лікування низки стаціонарних медичних закладів.

Дисертаційне дослідження було виконано на досить високому сучасному науковому та методологічному рівні, що дозволив досягти наявних результатів та зробити відповідні висновки. Цей рівень повністю відповідає кваліфікаційним вимогам щодо кандидатських дисертацій.

На підставі вищезазначеного, вважаю, що дисертаційна робота Пехенько В.С. на тему "Оптимізація патогенетичної терапії ревматоїдного артриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією", що подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за своєю актуальністю, рівнем виконання, теоретичною та практичною значущістю результатів відповідає вимогам п.п. 9, 11, 12 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 та №567 від 27.07.2016), щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02- внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри загальної  
практики і медичної реабілітації  
Одеського національного  
медичного університету  
МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

*Скочко*  
Підпис Волошинна О.Б.  
**ЗАСВІДЧУЮ**  
Вчений секретар  
національного медичного університету  
*Л.В.*

*Згідно офіційного опонента -  
з. мед. н., професорка Волошинної О.Б. надіслано  
у спеціалізований вчений раду Д 35.600.05  
28 квітня 2017р.  
Вчений секретар спеціалізованої вченої ради *С.В.Шестак**