

## В І Д Г У К

офіційного опонента щодо кандидатської дисертації

**Перебетюк Лариси Степанівни**

«Клінічні особливості та лікувальна тактика при ревматоїдному артриті за умов його поєднання з фіброміалгією»

(спеціальність 14.01.12 – ревматологія;

науковий керівник – д.мед.н., професор М. А. Станіславчук)

### Актуальність обраної теми

Ревматоїдний артрит (РА) належить до найбільш поширених захворювань ревматологічного профілю. Кількість таких хворих неухильно зростає як в Україні, так і в світовій популяції. Слід зазначити, що патологія частіше вражає людей працездатного віку, призводить до тривалої тимчасової та, досить часто, до ранньої стійкої втрати працездатності, негативно впливає на якість та тривалість життя хворих. Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної ревматологічної науки, ефективність ранньої діагностики та лікування РА залишається не досконалою. Не в останню чергу це пов'язано з коморбідними станами, що часто супроводжують РА. Особливу увагу клініцистів та науковців у цьому аспекті привертають ті з них, при яких наявний виразний больовий синдром. Одним з таких станів є фіброміалгія (ФМ), діагностика якої при РА досить проблематична у зв'язку з відсутністю встановлених лабораторних та інструментальних маркерів. Відповідно, таке поєднання потребує подальшого досліджування, розробки діагностичної та лікувальної тактики. Саме вивченню особливостей клініко-лабораторного перебігу та лікування РА при його коморбідності з ФМ присвячено дисертацію Л. С. Перебетюк, що зумовлює її наукову та прикладну актуальність.

Робота виконана в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Клініко-лабораторні та психологічні предиктори важкості перебігу та функціональної недостатності у хворих із системними захворюваннями сполучної тканини та фіброміалгією», де автор є співвиконавцем.

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

Вірогідність висновків та отриманих результатів, які узагальнені в дисертаційній роботі, ґрунтується на підставі комплексного клінічного, лабораторного та інструментального дослідження, що було проведено у 125 хворих на РА жіночої статі з різним клінічним перебігом патологічного процесу (серопозитивність, ступінь активності й стадія хвороби, наявність системних ознак). Усім хворим поряд із загальноклінічними лабораторними дослідженнями виконували визначення ревматоїдного фактору, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, С-реактивного протеїну, мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 $\beta$  в сироватці крові.

Автор досліджувала поширеність ФМ у хворих на РА. Для діагностики ФМ застосовувались діагностичні критерії ACR1990 та нові модифіковані критерії mACR2010. Проведено дослідження особливостей перебігу РА при умові його поєднання з ФМ. Авторкою було оцінено рівень мозкового нейротрофічного фактору в сироватці крові як маркера центральної сенситизації. В роботі запропоновано до комплексу лікування таких хворих включати нейромодулятор прегабалін та оцінено ефективність цієї терапії.

Автором проведено докладну статистичну обробку отриманих даних з використанням пакету ліцензійних прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows». Тому можна вважати, що наукові положення, висновки і рекомендації, які подані у дисертації Л. С. Перебетюк, цілком достовірні та обґрунтовані.

Новизна наукових положень,  
сформульованих у дисертації, їх практичне значення

Наукові положення, що винесено на захист, є, без сумніву, абсолютно пріоритетними. Автором вивчено поширеність ФМ серед хворих на РА на основі застосування діагностичних критеріїв ACR1990, які вважаються класичними та є затвердженими, та модифікованих критеріїв 2010 року, які за літературними даними часто використовуються в клінічних дослідженнях. При порівнянні

підтверджено валідність нових критеріїв. У роботі оцінено вплив ФМ на перебіг РА та визначено ФМ як незалежний маркер важкості суглобового больового синдрому та активності РА за індексами DAS28 та CDAI. Показано, що ризик розвитку ФМ є вищим у серонегативних пацієнтів. Проаналізовано значення рівня мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну 1 $\beta$  та визначено їхню роль в перцепції больового синдрому та активності запального процесу при РА. В дисертації оцінено вплив ФМ на ефективність стандартної терапії РА та проведено корекцію шляхом додавання до стандартної терапії прегабаліну.

На цій підставі автором розроблено достовірні прикладні настанови щодо діагностики та лікування ФМ у хворих на РА.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено як у навчальний процес, так і у клінічну практику.

#### Структура і зміст дисертації, дотриманість чинних вимог щодо оформлення дисертації та автореферату

Дисертація побудована традиційно, складається із вступу, 7 розділів, зокрема, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Дисертацію викладено українською мовою на 193 сторінках тексту, ілюстровано 47 таблицями та 28 рисунками; бібліографічний перелік містить 191 найменування (27 кирилицею і 164 латиницею).

Огляд літератури містить аналіз основних (переважно за останні 5-7 років) вітчизняних та іноземних наукових джерел, у яких викладено сучасні дані щодо поширеності ФМ серед хворих на РА та особливостей клінічного перебігу при поєднанні обох патологічних станів. Проаналізовано також існуючі підходи до виявлення центральної сенситизації, відомі патогенетичні аспекти її та роль мозкового нейротрофічного фактору при ФМ та РА, рекомендації щодо лікувальної тактики РА та ФМ. З огляду на ряд дискусійних питань, на завершення розділу автором обґрунтовано доцільність проведення даного дослідження .

У другому розділі надано чіткий опис обстежених хворих і використаних методів дослідження.

Третій розділ присвячено вивченню клінічних особливостей РА при його поєднанні з ФМ. Автором визначено поширеність фіброміалгії серед обстежених жінок, хворих на РА, за допомогою діагностичних критеріїв ACR1990 та mACR2010 і встановлено що ФМ діагностується у 36,8 % випадків, що узгоджується з літературними даними. Проведено порівняння критеріїв ACR1990 та mACR2010 та доведено відносно добру валідність критеріїв 2010 року. Показано, що наявність ФМ модифікує перебіг РА та відзначено дещо нижчу частоту серопозитивності у таких хворих. Автор звертає увагу на клінічні особливості пацієнтів з коморбідною ФМ - відмінність у кількості болючих суглобів. Серед пацієнтів з РА, що асоційований з ФМ (РАФМ), даний показник був значно вищим, ніж у хворих з ізольованим РА, в той час як кількість набряклих суглобів у обох групах пацієнтів була практично однаковою. Привертає увагу показник різниці між кількістю болючих та кількістю набряклих суглобів. Різниця  $\geq 7$  виявлялась у 60 % пацієнтів з РАФМ, тоді як серед пацієнтів з ізольованим РА таких було лише 2.5 %. Оскільки дані показники використовуються в визначенні індексів активності DAS28 та CDAI, то хворі на РАФМ характеризувались значно вищою активністю захворювання.

У четвертому розділі оцінено вплив ФМ на загальний стан здоров'я, якість життя, показники якості сну, когнітивних функцій та ознак депресії. Цей розділ, на наш погляд, є дуже цікавим у прикладному плані не лише для ревматологів, а й для лікарів інших спеціальностей – невропатологів, психоневрологів, психотерапевтів.

У п'ятому розділі продемонстровано клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну 1- $\beta$  у хворих на РА та визначено їх зв'язок з ФМ. Показано, що підвищений рівень мозкового нейротрофічного фактору є маркером центральної сенситизації у пацієнтів з РА. При проведенні кореляційного аналізу мозковий нейротрофічний фактор виявився тісно пов'язаним з маркерами фіброміалгичності, тоді як інтерлейкін 1- $\beta$  – з активністю РА.



У шостому розділі роботи оцінено ефективність різних схем лікування та встановлено предиктори резистентності до стандартної терапії. Показано, що коморбідність РА з ФМ знижує ефективність стандартної терапії і лише додавання до стандартної терапії прегабаліну у дозі 150 мг двічі на добу протягом 12 тижнів дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на РА з ФМ.

Завершують роботу узагальнення та аналіз одержаних результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації.

Робота в цілому справляє позитивне враження, хоча є окремі не суттєві зауваження щодо її оформлення. На наш погляд, розділи 3 і 5 дисертації дещо перевантажені таблицями, що ускладнює сприйняття матеріалу, ряд даних з них можна було б подати у вигляді діаграм.

Зміст автореферату повністю відповідає змісту самої дисертації, а його оформлення – існуючим вимогам. Зауваження технічного характеру: за відсутності літературного покажчика посилання на джерела прийнято подавати у круглих дужках.

#### Повнота викладу результатів дисертаційної роботи в опублікованих працях

За темою дисертації здобувачем опубліковано 12 наукових праць, в тому числі 5 статей у журналах, визнаних ДАК України в якості фахових. Зазначимо, що 1 стаття написана здобувачем без співавторів та наявна 1 публікація в іноземному науковому виданні. Безперечно, всі положення дисертації, що винесено на захист, знайшли своє відображення в опублікованих статтях. Матеріали дисертації обговорені на багатьох всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях, в тому числі і в рамках конгресу EULAR 2015 року в Римі.

#### Зауваження та пропозиції

Ще раз зазначимо, що принципів зауважень немає і загалом можна дати високу оцінку рецензованої роботи.

У рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді автора на деякі запитання, котрі виникли в процесі знайомства з дисертацією:

1. Чим автор може пояснити вищій ризик ФМ у серонегативних хворих на РА?
2. Чому для корекції ФМ автор обрала саме антиконвульсант (прегабалін), а не, скажімо, антидепресант чи міорелаксант?
3. Чи можна, на думку автора, інтерполювати обґрунтовані нею діагностичні та лікувальні рекомендації на хворих чоловічої статі?

### Висновок

Дисертаційна робота Лариси Степанівни Перебетюк «Клінічні особливості та лікувальна тактика при ревматоїдному артриті за умов поєднання його з фіброміалгією», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора М. А. Станіславчука за фахом 14.01.12 (ревматологія), є завершеною працею, яка актуальна за змістом, виконана на високому методичному й методологічному рівнях, відрізняється науковою новизною і практичною значимістю. В роботі отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу – вдосконалення діагностичної та лікувальної тактики у хворих з РА при його поєднанні з ФМ, що має суттєве значення для ревматологічної науки і практики. Таким чином, дисертація Л. С. Перебетюк повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами та доповненнями), щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.12 – ревматологія.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри внутрішньої медицини № 1

Донецького національного медичного  
університету імені М. Горького (м. Лиман),

доктор медичних наук, професор

**М. В. ЄРМОЛАЄВА**

І підпис засвідчую

