

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Яременка Олега Борисовича на дисертаційну роботу

Перебетюк Лариси Степанівни

“КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ ЗА УМОВ ЙОГО ПОЄДНАННЯ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ”,

подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

Національної академії медичних наук України

за спеціальністю 14.01.12. – «ревматологія»

Актуальність теми дисертаційної роботи. Ревматоїдний артрит (РА) належить до найпоширеніших захворювань опорно-рухового апарату, яке характеризується неухильно прогресуючим перебігом і ранньою інвалідизацією хворих. Втрата працездатності при РА обумовлена не лише основною патологією, але й частим поєднанням РА з іншими патологічними станами, спроможними істотно модифікувати перебіг артриту. Однак роль коморбідності при РА недостатньо враховується як в прогностичному плані, так і при визначенні терапевтичної тактики. Особливо це стосується фіброміалгії (ФМ), яку виявляють при РА в 5-40% випадків. Водночас поширеність ФМ в українській популяції в цілому і при РА зокрема на сьогодні не встановлено, як і не визначено діагностичну та лікувальну тактику при РА за умов його поєднання з ФМ. З огляду на це дисертацію Перебетюк Л.С., присвячену розробці діагностичних підходів та терапевтичній тактиці при РА за умов поєднання з ФМ, можна вважати актуальною.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційну роботу виконано 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» № держреєстрації

0107U003479 (автор є співвиконавцем зазначеної теми).

Конкретна особиста участь автора в отриманні наукових результатів, викладених в дисертації. Внесок здобувача в отриманні результатів досліджень є основним і полягає в розробці концепції дисертації, аналізі літературних джерел за темою, визначенні напрямків дослідження та розробці методології їх проведення. Авторкою самостійно здійснено відбір, обстеження й лікування хворих, виконано клінічні й інструментальні дослідження, проведено систематизацію та статистичну обробку даних, аналіз, узагальнення й формулювання положень і висновків роботи.

Наукова новизна результатів дослідження. Вперше в українській популяції (Подільський регіон) досліджено поширеність ФМ серед хворих на РА, вивчено особливості клінічних проявів РА при коморбідності з ФМ, встановлено роль ФМ як обтяжуючого чинника перебігу основного захворювання та маркера резистентності до лікування. Вперше встановлено роль мозкового нейротрофічного фактора (МНТФ) як маркера центральної сенситизації при РА за коморбідності з ФМ. Показано, що високі рівні в крові МНТФ асоціюються з наявністю та вираженістю таких фіброміалгічних феноменів, як кількість чутливих точок, когнітивні розлади, інсомнія та депресія.

Вперше продемонстровано здатність нейромодулятора прегабаліну у хворих на РА з ФМ знижувати вміст МНТФ і зменшувати резистентність до фармакотерапії РА.

Практичне значення результатів дослідження. Практичне значення рецензованої роботи полягає в розробці авторкою діагностичної та лікувальної тактики у хворих на РА при коморбідності з ФМ, в обґрунтуванні показів до застосування при РА нейромодулятора прегабаліну, у визначенні поширеності ФМ у хворих на РА в українській популяції (мешканці Вінницької області).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків дисертаційної роботи. Достовірність викладених у дисертації положень та висновків обґрунтовується достатньою кількістю обстежених пацієнтів, високим методичним рівнем дослідження, а також проведеним детальним аналізом ре-

зультатів дослідження.

Дисертація Перебетюк Л.С. є завершеною роботою, в якій отримано обґрунтовані й статистично достовірні результати. Основою наукових положень, висновків і рекомендацій є достатній обсяг матеріалу (клінічна частина включає обстеження 125 хворих на РА). В статистичному аналізі використано сучасні, адекватні методи медичної статистики. Все вищезазначене дозволяє вважати отримані результати обґрунтованими, а висновки та практичні рекомендації достовірними.

Характеристика структури дисертації. Дисертацію викладено на 193 сторінках тексту за стандартною структурою - вступ, аналітичний огляд літератури, розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список зі 191 використаних джерел літератури, що включає 27 – кирилицею та 164 – латиницею. Роботу ілюстровано 47 таблицями та 28 рисунками.

Вступ містить необхідні структурні частини (актуальність, мета й задачі дослідження, наукова новизна, практичне значення, апробація результатів). Наведена інформація повна та чітка.

Розділ 1. Огляд літератури. Цей розділ змістовно розкриває сучасний стан проблеми, яка досліджується. Авторкою проаналізовано дані стосовно епідеміології РА та ФМ, сучасних підходів до діагностики ФМ, її поширеності при різних ревматологічних захворюваннях. Представлено відомості про механізми формування ноцицептивного та нейропатичного больового синдрому, роль МНТФ в формуванні центральної сенситизації як основного патогенетичного механізму болю при ФМ. Особливу увагу приділено диференційованому підходу до купірування болю залежно від механізмів його формування. Окремий підрозділ присвячено лікуванню РА та ФМ. Огляд літератури написано грамотно, свідчить про глибоке знання проблеми та обґрунтованість проведення дисертаційного дослідження.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження». У цьому розділі викладено загальну характеристику матеріалу дослідження, наведено детальну хара-

ктеристику 125 обстежених хворих, описано застосовані методи дослідження, а також методи лікування та критерії оцінки його ефективності. Розділ достатньо ілюстрований таблицями, що значно полегшують сприйняття наведених даних.

Розділи 3-6. Результати власних досліджень.

У розділі 3 «Клінічні особливості хворих на ревматоїдний артрит, асоційований з фіброміалгією» авторкою наведено результати отриманих даних щодо особливостей клінічної маніфестації РА при поєднанні з ФМ, проаналізовано частоту, з якою виявляються основні клінічні прояви ФМ у хворих на РА. У цьому розділі також вивчено зв'язок маркерів центральної сенситизації з основними показниками активності РА.

Розділ 4 «Загальний стан здоров'я та якість життя хворих на ревматоїдний артрит, асоційований з фіброміалгією» містить власні дані автора щодо впливу ФМ на якість життя хворих на РА. В цьому розділі переконливо показано, що коморбідність з ФМ істотно погіршує всі аспекти життя пацієнтів з РА - обмежується фізична активність, ускладнюється виконання повсякденної роботи, потенціюється больовий синдром. ФМ сприяє соціальній дезадаптації хворих, посилює психологічні розлади, негативно відображається на їх когнітивній функції. Вперше показано, що вираженість психологічних та функціональних порушень у хворих на РА із неповним синдромом ФМ практично не відрізняється від такої у хворих на РА з ФМ. Синдром ФМ виступає вагомою детермінантою підвищення індексу HAQ, інсомнії та зниження когнітивних функцій.

Розділ 5 «Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 β у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з фіброміалгією» містить результати власних досліджень щодо значення ролі МНТФ та ІЛ-1 β у хворих на РА з ФМ. Отримані дані доводять, що МНТФ є важливим чинником формування ознак фіброміалгічності у хворих на РА. Високий вміст в сироватці крові МНТФ тісно асоціюється із наявністю та вираженістю таких симптомів ФМ, як кількість чутливих точок, поширеність дифузного больового синдрому, вираженість психологічних розладів, зниження когнітивних функцій,

інсомнія та депресія. Водночас високі рівні ІЛ-1 β виступають лише об'єктивним маркером активності запального процесу при РА.

Розділ 6 «Ефективність різних схем терапії хворих на ревматоїдний артрит, асоційований з фіброміалгією» присвячено обґрунтуванню необхідності включення до комплексу лікування хворих на РА з ФМ нейромодулятора прегабаліну. В цьому розділі показано, що застосування прегабаліну істотно прискорює регрес ознак фіброміалгічності, на що вказувало достовірне зменшення вираженості больового синдрому, психологічних розладів та ознак когнітивної дисфункції та інсомнії. Авторка пов'язує механізм лікувальної дії прегабаліну у цієї категорії хворих з нормалізацією вмісту МНТФ, який є важливим чинником центральної сенситизації.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить узагальнення основних положень та результатів дослідження. Авторкою представлено детальний аналіз отриманих даних, проаналізовано поширеність ФМ у хворих на РА, оцінено вплив коморбідності з ФМ на основні клінічні прояви РА та співставлено власні результати з літературними даними. Проведено оцінку ефективності, переносимості та безпечності застосування прегабаліну у пацієнтів з РА та ФМ, дано детальний аналіз лікувальної дії прегабаліну, його впливу на різні клінічні складові як РА, так і ФМ, детально обговорено та співставлено з літературними джерелами кілька можливих механізмів дії прегабаліну. В заключній частині розділу наведено запропоновану схему діагностичного та лікувального алгоритму при курації хворих з РА та ФМ.

Висновки роботи відповідають меті та завданням, чітко аргументовані та впливають зі змісту роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, у тому числі 5 статей у наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України. Опубліковано 7 тез у матеріалах конференцій та конгресів, 1 зарубіжна публікація.

Автореферат відповідає змісту дисертації й у повній мірі відображає її

суть. Повнота викладення основних результатів дисертації відповідає Постанові Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. «Про затвердження порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника».

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень до роботи немає. При цьому слід зазначити, що в матеріалах і методах адекватно обґрунтовано, чому до дослідження залучали лише жінок. На мою думку, цей факт треба було частіше відображати в усіх складових роботи, включаючи мету, завдання, практичні рекомендації та, можливо, й назву дослідження. Звертає на себе увагу цікавий з науково-практичної точки зору факт, що серед осіб з поєднанням РА з ФМ домінували хворі з серонегативним РА (56,7% порівняно з близько 25% серед хворих на РА без ФМ). Можна було б більше акцентувати уваги на цьому аспекті, проаналізувати матеріал окремо у серонегативних хворих – особливого підтипу захворювання, що потребує, можливо, й іншого інструментарію оцінки активності артрити. Хоча це виходило за межі поставлених у роботі завдань і не може вважатися недоліком. В цьому ж контексті було б цікаво дізнатися, чи впливає наявність ФМ на рентгенологічне прогресування РА, але дизайн (зокрема, тривалість) дослідження не давали такої можливості.

Вказані дискусійні міркування, на які наштовхують результати роботи, не є зауваженнями чи недоліками, а скоріше – побажаннями для продовження досліджень у цьому напрямку, вони жодним чином не зменшують цінність дисертаційної роботи та її позитивну оцінку.

Для наукової дискусії під час офіційного захисту пропонується кілька питань, стосовно яких хотілось би почути думку виконавця роботи:

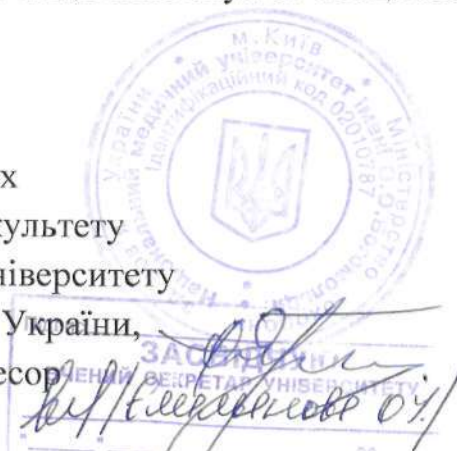
1. Для діагностики ФМ залишаються чинними критерії ACR 1990 року, які передбачають визначення 11 з 18 чутливих точок, частина з яких знаходяться поблизу суглобів; чи не ускладнює це діагностику ФМ (перехресне реагування хворого внаслідок ураження суглобів) і як Ви оцінюєте чутливість та специфічність нових модифікованих критеріїв 2010 року?

2. Вами в роботі продемонстровано високу діагностичну значущість, у тому числі для неповного синдрому ФМ, підвищеного вмісту в крові мозкового нейротрофічного фактору. Важливо, що його рівень не залежав від активності запального процесу. Як Ви оцінюєте перспективу використання цього тесту для об'єктивізації діагностики ФМ?
3. Якою була ідеологія вибору для дослідження серед інших цитокінів саме ІЛ-1, рівень якого не виявив будь-якого зв'язку з синдромом ФМ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертація Перебетюк Лариси Степанівни є самостійною закінченою науковою роботою, яка вирішує важливе завдання ревматології – встановлення особливостей перебігу та розробку діагностичної та лікувальної тактики у хворих на РА за умов його поєднання з ФМ. Роботу виконано на високому методичному рівні, всі поставлені завдання вирішено, задекларованої мети досягнуто. Основні положення та висновки роботи чітко сформульовані, аргументовані та відображають зміст роботи. Висновки випливають з результатів проведених досліджень, вони відповідають завданням, сама дисертаційна робота має важливе наукове та практичне значення. Автореферат та наукові публікації відображають основний зміст дисертації.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота Перебетюк Л.С. “Клінічні особливості та лікувальна тактика при ревматоїдному артриті за умов його поєднання з фіброміалгією ” відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12. – «ревматологія».

Завідувач кафедри внутрішніх
хвороб стоматологічного факультету
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Яременко О.Б.