

ВІДГУК

офіційної опонентки, докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України СМІЯН Світлани Іванівни на дисертаційну роботу «Метаболічні фактори ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт», яка подана до захисту в разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.066 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, що створена відповідно наказу в. о. ректора ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 26 від 22 лютого 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 103 від 21 лютого 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації ПAVЛЮК OKCАНИ МИКОЛАЇВНИ на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми

Ураження кісток при анкілозивному спондиліті (АС) є складним явищем. Парадоксально, але структурні пошкодження у формі ектопічного утворення кісткової тканини (наприклад, синдесмофіти) супроводжуються втратою кісткової тканини, яка може відбуватися у вигляді локальних кісткових ерозій у крижово-клубових суглобах і хребцях, а також у вигляді системної низької мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Низька МЩКТ, і особливо остеопороз (ОП) із підвищеним ризиком переломів хребців, є поширеним супутнім захворюванням, а системна втрата кісткової тканини вважається наслідком не лише зниження фізичної активності та функціональної спроможності, пов'язаної з болем, скутістю та анкілозом, але й також асоційована із запаленням, особливо на ранніх стадіях

захворювання. На сьогодні залишається недостатньо вивченим питання, що призводить до втрати кісткової маси та формування кісткової тканини, яким чином ці процеси зв'язані із запаленням.

Запропонована нещодавно теоретична модель, яка пропонує локальну втрату трабекулярної кістки, спричинену запаленням, не виключно як супутнє захворювання, а як активний фактор у патогенезі структурного пошкодження. Існує гіпотеза, що запалення діє як гальмівний механізм на нормальний кістковий цикл, унаслідок чого остеобласти в трабекулярній кістці хребта не здатні компенсувати втрату кісткової маси. Таким чином, прогресування структурного захворювання (ектопічне утворення кісток) являє собою анаболічну реакцію для компенсації крихкості хребта. Іншими словами, втрата кісткової тканини, спричинена запаленням, може виступати тригером для відновлення кісткової тканини, що відбувається в різних місцях того самого хребця (втрату кісткової тканини в трабекулярній кістці та відновлення кісткової тканини в окісті).

У попередніх дослідженнях повідомлялося про загальний зв'язок між системним ОП і структурним пошкодженням хребта. Однак вищезазначений теоретичний зв'язок рідко вивчався на тому самому хребці, із суперечливими результатами, і лише на кількох хребцях. Або подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA) була використана для оцінки щільності кісткової тканини, і тому аналізувалися лише хребці поперекового відділу хребта.

Незважаючи на те, що на сьогодні достатньо доказів, що АС пов'язаний із посиленням резорбції кісткової тканини і системним запаленням, а ОП є поширеним явищем при АС, його чомусь часто недооцінюють. Дослідження щодо захворюваності на ОП при АС обмежені та базуються на невеликих когортах. Нещодавно Sharif K і співавтори (2023) при проведенні популяційного ретроспективного когортного дослідження з використанням даних, отриманих із великої електронної медичної карти в Ізраїлі, служби охорони здоров'я Калаліт на когорті 5476 пацієнтів з АС та 27

657 осіб контрольної групи продемонстрували, що захворюваність на ОП у пацієнтів з АС була значно вищою, ніж у контрольній групі, причому даний стан розвинувся раніше у пацієнтів з АС порівняно з контрольною групою. У багатофакторному аналізі та після коригування з урахуванням кількох потенційних факторів, що спотворюють, було виявлено, що АС незалежно асоціюється з остеопорозом (HR 1,83, 95% ДІ 1,58-2,11, $p < 0,0001$).

Переломи хребта є відомими ускладненнями АС. Bengtsson K et. al (2023) виявили підвищений ризик неverteбральних переломів у чоловіків і жінок з АС порівняно із загальною популяцією. Щодо переломів плечової кістки, передпліччя або стегна, статистично достовірний підвищений ризик був виявлений у чоловіків з АС порівняно із загальною популяцією, і відносний ризик був особливо вираженим для перелому стегна. Результати цього дослідження підтверджують важливість оцінки ризику переломів у пацієнтів з АС.

Тому враховуючи вище наведені дані, а саме – підтвердження вищої частоти та більш раннього розвитку ОП і переломів у пацієнтів з АС, існує підвищена потреба в обізнаності та ранньому виявленні такої супутньої патології, що дозволяє швидко розпочати лікування для запобігання небажаним наслідкам.

Тим більше, що незважаючи на переконливі дані щодо остеодefіцитних станів, в останніх рекомендаціях EULAR 2022 року щодо менеджменту АС не має жодного положення, яке б дозволяло займатися профілактикою і лікуванням ОП в даній когорті пацієнтів.

Отже тема дисертаційного дослідження Павлюк Оксани Миколаївни є актуальною та своєчасною. Метою роботи дисертантки було підвищити ефективність діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, на основі вивчення особливостей метаболічного (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I типу) стану кісткової тканини, недостатності вітаміну D та їх зв'язку з перебігом захворювання.

Для реалізації обраної мети автором було сформульовано та вирішено 5 наукових завдань, які відповідають темі та меті дисертаційного дослідження.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційне дослідження Павлюк Оксани Миколаївни є комплексним дослідженням та фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Генетичні та середовищні чинники остеопорозу та його ускладнень у хворих на ревматичні захворювання», № держреєстрації 0113U000670.

Дисертація виконана на високому науковому рівні. Дисертанткою було здійснено фундаментальний огляд та ґрунтовний аналіз даних у наявних вітчизняних та міжнародних літературних джерелах, розроблено методологію дослідження та проведено достатню кількість клінічних спостережень. Результати власного дослідження були належним чином порівняні із існуючими даними. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

Усі опубліковані праці за результатами наукового дослідження відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Представлені дисертанткою власні результати досліджень мають незаперечну наукову новизну.

Набули подальшого значення дослідження щодо поширеності ОП при АС, які продемонстрували факт частішого в 2,5 рази виявлення осіб зі зниженою МЩКТ у порівнянні з практично здоровими. Дисертанкою розширені та поглиблені наукові дані щодо вагомих асоціацій між

зниженням МЩКТ та використанням глюкокортикоїдів (ГК), високою активністю запального процесу та низькою функціональною спроможністю з одночасною оцінкою несприятливих факторів синдесмофітозу, що був виявлений у 40% обстежених і взаємообтяжений з віком хворих, тривалістю захворювання та низькою функціональною спроможністю.

Отримало подальший розвиток вивчення частоти і несприятливих факторів розвитку низькоенергетичних переломів, які зі даними авторки зустрічалися у 11,4% чоловіків та співвідносилися із низькою МЩКТ та ГК навантаженням, менше з активністю захворювання і не виявляли зв'язків із традиційними факторами ризику розвитку ОП.

Поряд із тим, вперше констатоване превалювання процесів кісткової резорбції над процесами біосинтезу кісткової тканини у чоловіків з АС на підставі встановлення факту асоціації підвищення маркера кісткової резорбції зі зниженням МЩКТ, переломами, системним запаленням, високою сумарною дозою ГК та низькою функціональною спроможністю BASFI. Встановлено, що дані показники не мають зв'язку з традиційними факторами ризику остеопорозу.

Вперше засвідчено, що серед чоловіків хворих на АС суттєво частіше (в 1,4 рази) спостерігається дефіцит вітаміну D, ніж серед практично здорових осіб, вагомим асоціативним фактором якого є порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини. Доведено, що незважаючи на сезонні коливання рівнів вітаміну D, статус його визначається саме активністю системного запалення.

У наукових публікаціях авторки представлені всі основні положення дослідження, проведено їх узагальнення та аналіз з наданням ґрунтовних висновків. Загалом опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 2 статті у фахових виданнях України, 2 статті у періодичних європейських виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 13 робіт – у спеціалізованих медичних виданнях, збірках, матеріалах з'їздів та конференцій.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Висновки, які наведені в дисертаційному дослідженні, науково обґрунтовані, сформульовані за результатами, що отримані в результаті проведеного дослідження на основі фактичного матеріалу проведених досліджень та статистичної достовірності отриманих результатів, цілком відповідають меті, завданням дослідження та демонструють досягнення їх реалізації. Дисертанткою використано достатню кількість літературних джерел, що дозволило провести реферування, детальний аналіз опрацьованих даних і висвітлити всі проблемні питання. Видається очевидним, що авторка цілком оволоділа методологією наукового дослідження.

Отже, поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертантка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертаційна робота виконана на достатньому науково-методичному рівні. Детально розроблений та методологічно обґрунтований план дисертаційного дослідження дозволив авторці отримати цілком репрезентативні дані, виконати всі завдання, реалізувати поставлену мету. Застосовано досить повний спектр досліджень: загально-клінічні (аналіз скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінку професійної діяльності, шкідливих звичок; антропометричні вимірювання; клінічне обстеження з визначенням активності захворювання та функціональної спроможності за допомогою опитувальників BASDAI, ASDAS та BASFI), імуноферментні методи з визначенням вмісту СРБ, маркерів синтезу (остеокальцину, N-кінцевого пропептиду проколагену I типу) та резорбції кісткової тканини (N-кінцевого телопептиду колагену I типу) вітаміну D, інструментальні методи: двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, рентгенографія грудного та поперекового відділів хребта в бічній проекції,

рентгенографія крижово-клубових з'єднань. Статистична обробка первинного матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів, що є цілком достатнім для отримання статистично достовірних даних.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Важливе практичне значення результатів дослідження мають встановлення ролі метаболічних (остеокальцин, PINP, NTx, вітамін D, СРБ) чинників у розвитку ОП у чоловіків із АС, на підставі чого абсолютно логічно створена практична рекомендація щодо раннього виявлення хворих з порушенням МЩКТ, і як наслідок, високого ризику розвитку остеопоротичних переломів з включенням до лабораторно-діагностичного комплексу визначення рівнів N-кінцевого телопептиду колагену I типу.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація викладена на 174 сторінках друкованого тексту. Робота ілюстрована 8 рисунками, 36 таблицями і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. На початку дисертації наведений “Перелік умовних скорочень”, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються у тексті дисертації.

В анотації наведений узагальнений короткий виклад основного змісту дисертації, стисло представлені основні результати дослідження, зазначена наукова новизна та практичне значення.

У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення дослідження, формулює мету та завдання роботи. У вступі відображено особистий внесок дисертантки і представлені дані щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

В огляді літератури представлено аналіз сучасних поглядів на проблему шляхом аналітичного розбору даних літературних джерел,

присвячених найновішим епідеміологічним даним щодо особливостей порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на АС. Авторка також представляє вже відомі світовій науковій спільноті відомості щодо поширеності ОП серед різних ревматичних захворювань та серед хворих на АС та уявлення про вплив прозапальних цитокінів, лікарських препаратів, дефіциту вітаміну D у розвитку захворювання. Заслужує уваги те, що дисертантка добре володіє сучасними науковими фактами та вміло їх подає у зрозумілій формі огляду літератури.

У 2 розділі авторка описує дизайн дослідження, детально фокусується на критеріях включення та посилається на актуальні нормативно-правові документи, що регламентують обстеження тематичних хворих. У розділі подана загальна характеристика пацієнтів. Підсумовує розділ повноцінно викладений опис статистичного опрацювання отриманих результатів із зазначенням умов використання того чи іншого статистичного методу, що дозволяє вважати надалі викладені дані як валідні та обґрунтовані.

У розділі 3 авторкою наведені результати дослідження відповідно до першого і другого завдання щодо структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з АС. Детально представлений зв'язок МЩКТ з віком, клінічними характеристиками захворювання та традиційними факторами ОП. Окремо в підрозділі представлено результати вивчення частоти остеопоротичних переломів та їх зв'язок з клініко-лабораторними параметрами недуги, станом МЩКТ. На підставі аналізу викладених даних сформовані перші два висновки.

У розділі 4 дисертантка продемонструвала вирішення третього завдання шляхом аналізу даних отриманих при оцінці рівнів маркерів синтезу кісткової тканини (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу) та їх взаємозв'язку між клініко-лабораторними параметрами АС, традиційними факторами ризику розвитку ОП та рівнями в сироватці крові остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу. Підвищення маркеру кісткової резорбції виявилось вагомим щодо зниження МЩКТ,

виникнення переломів, системним запаленням, хоча не мало зв'язку з наявністю синдесмофітів. Вищенаведені результати, як основне положення наукової роботи винесено в третій висновок та у вигляді рекомендації в першу практичну рекомендацію.

5 розділ наукового дослідження повністю реалізував четверте і п'яте завдання, де авторка доводить роль 25-ОН вітаміну D у виникненні остеодefіцитних станів і персистуючого системного запалення.

Окремим підрозділом винесено досить важливе і основне положення, на думку опонента, що стосується встановлення незалежних предикторів порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з АС, до яких обґрунтовано увійшли N-кінцевий телопептид проколагену I типу, СРП, 25-ОН вітаміну D. Стислі суттєві результати даного розділу викладені у двох останніх висновках, і другій практичній рекомендації.

Розділ шостий «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» традиційно представлений детально проаналізованими отриманими результатами, які співставлені з опублікованими науковими джерелами.

П'ять висновків та дві практичні рекомендації логічно і закономірно відтворюють зміст дисертації, відповідають меті та задачам дослідження, мають теоретичне та практичне значення. У списку цитованої літератури превалюють посилання на сучасні наукові дані за напрямом клінічної та експериментальної ревматології, наведені публікації автора за темою дисертації. У додатках міститься список публікацій дисертантки (із зазначенням індивідуального внеску), перелік та форми оприлюднень результатів, акти впровадження результатів дослідження в практичну роботу ревматологічних відділень лікувальних установ МОЗ України та в науково-педагогічну роботу Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (загалом 5 актів впровадження).

Таким чином, у розділах дисертації повно викладено зміст власних досліджень, у висновках коротко представлені найбільш важливі наукові та практичні результати дисертації. Дисертаційна робота повною мірою

ілюстрована таблицями та малюнками. Кожний розділ власних досліджень закінчується наведенням друкованих праць, в яких відображені отримані результати.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Оскільки результати дисертаційного дослідження мають вагоме теоретичне та практичне значення, вони можуть бути використані як в навчальному процесі здобувачів вищої освіти у галузі охорони здоров'я, так і в практичній діяльності лікарів під час лікування хворих із системними захворюваннями сполучної тканини.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчально-методичний процес кафедри внутрішньої медицини № 2, кафедри внутрішньої медицини №1, кафедри внутрішньої медицини № 3, а також застосовуються в практиці ревматологічного відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова), високоспеціалізованого клінічного центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова Вінницької обласної ради.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. Слід зазначити, що третій розділ розпочинається коротким оглядом літератури, що варто віднести до відповідного розділу. Деякий текстовий варіант повторює дані рисунків і таблиць (наприклад, рис. 5.1, таблиці 5.1, 5.2 та інші).

У ході рецензування роботи виник ряд запитань:

1. Прошу дати пояснення, які пацієнти отримували ГК, яким чином визначалася доза їх доза. Що означає середня сумарна доза ГК, що представлена у Вашій роботі?

2. Які дані слугували контролем при проведенні денситометрії? Що Ви вкладаєте в термін остеодеструктивні зміни?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Автор не порушував принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Павлюк Оксани Миколаївни обсягом 174 сторінки друкованого тексту було перевірено на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism». Рівень оригінальності становить 97,4 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальновживаними фразами.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Павлюк Оксани Миколаївни на тему: «Метаболічні фактори ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним закінченим науковим дослідженням, в якому авторкою подано нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в підвищенні ефективності діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, на основі вивчення особливостей метаболічного стану кісткової тканини, недостатності вітаміну D та їх зв'язку з перебігом захворювання.

За актуальністю обраної теми, методичними та методологічними підходами, обсяг проведених досліджень, обґрунтованістю, науковою новизною та практичним значенням результатів, ступенем їх впровадження дисертаційна робота Павлюк Оксани Миколаївни повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та усім вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, а її

авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонентка:

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2

Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,

Заслужена діячка науки та техніки України,

докторка медичних наук, професорка



Світлана Іванівна СМІЯН



завірюю

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

