

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України Абрагамовича Ореста Остаповича 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 її створено відповідно до 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»

1. Ступінь актуальности обраної теми

Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини за наявності анкілозивного спондиліту (АС) викликає особливий інтерес, оскільки унікальною особливістю цієї хвороби є два протилежні процеси: осифікація хребта або утворення синдесмофітів і втрата кісткової тканини, що призводить до виникнення остеопорозу та появи низькоенергетичних переломів. Патогенез остеопорозу і сьогодні залишається не вивченим. З одного боку, повідомляється, що хронічний запальний процес може впливати на метаболізм кісткової тканини через надмірну активацію прозапальних цитокінів (ФНП-альфа, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17 та ІЛ-23), які, посилюючи диференціацію остеокластів, провокують резорбції кісткової тканини. З іншого боку, є інформація, що саме через гіперпродукцію ІЛ-17 відбувається надмірна активація остеобластів і синтез патологічно нових кісткових утворень. Тому на разі немає

підтвердження ролі активного запального процесу під час АС у формуванні порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Чинником, який відіграє ключову роль у регулюванні метаболізму кальцію і фосфору, забезпечує мінералізацію кісткової тканини й володіє імуномодельовальними властивостями, є вітамін D. Проте результати попередніх досліджень, що вивчали частоту дефіциту й недостатності вітаміну та його зв'язку зі структурно-функціональним станом кісткової тканини у хворих на АС, є досить суперечливими, а в Україні – не вивченими.

Вплив АС на кісткову тканину може здійснюватися через порушення її синтезу, активацію резорбції або ж поєднання цих процесів. Інтенсивність ремоделювання кісткової тканини можна оцінити і визначивши вміст специфічних біохімічних маркерів кісткового метаболізму, детальний аналіз яких можна використовувати для моніторингу змін МЩКТ та прогнозувати втрати кісткової маси.

Методи діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, потребують вдосконалення для поліпшення результатів лікування.

Тому беручи наведені до уваги дані, вважаємо тему дисертаційного дослідження Павлюк Оксани Миколаївни актуальною і своєчасною. Мета роботи дисертантки – підвищити ефективність діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, на основі вивчення особливостей метаболічного стану (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I типу) стану кісткової тканини, недостатності вітаміну D та їхнього зв'язку з перебігом захворювання. Для реалізації обраної мети авторка сформулювала та виконала п'ять наукових завдань, які відповідають темі й меті дисертаційного дослідження.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація 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. Належний науковий рівень кваліфікаційної роботи забезпечений дотриманням усіх вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її безпосереднього виконання – від обрання актуальної теми, визначення мети і конкретних завдань, обрання методів досліджень, ретельним опрацюванням і аналізом результатів досліджень з порівнянням із сучасними даними літератури, достовірним статистичним обробленням і узагальненням отриманих результатів. Загалом дисертація виконана на високому науково-методичному рівні відповідно до вимог стосовно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Усі опубліковані праці за результатами наукового дослідження відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року.

3. Новизна поданих теоретичних і/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Отримані результати дослідження мають важливе теоретичне та практичне значення, оскільки дозволяють оптимізувати діагностику й лікування хворих на анкілозивний спондиліт. Уперше зі залученням широкого комплексу лабораторних та інструментальних методів дослідження кісткової тканини оцінено поширеність змін кісткової маси під час АС. Набули подальшого значення дослідження щодо поширеності остеопорозу, які продемонстрували факт частішого в 2,5 разу виявлення осіб зі зниженою МЩКТ порівняно з практично здоровими. Дисертантка показала, що втрата кісткової маси асоціюється із вживанням глюкокортикоїдів (ГК), високою активністю запального процесу та низькою функціональною спроможністю, тоді як синдесмофітоз (який виявлено у 40,0 % обстежених) асоціюється з віком хворих, тривалістю хвороби та низькою функціональною спроможністю.

Визначено, що низькоенергетичні переломи трапляються у 11,4 % чоловіків, хворих на АС. Наявність переломів асоціюється з низькою МЩКТ та ГК навантаженням, менше – з активністю захворювання і не зв'язана з традиційними чинниками ризику виникнення остеопорозу.

Дисертантка засвідчила, що у чоловіків, хворих на АС, превалюють процеси кісткової резорбції над процесами біосинтезу кісткової тканини. Зокрема, збільшення вмісту маркера кісткової резорбції асоціюється зі зменшенням кісткової маси, переломами і не має зв'язку з наявністю синдесмофітів, натомість малі значення маркерів біосинтезу кісткової тканини не асоціюються зі зниженням МЩКТ та переломами, проте зростають у осіб з наявністю синдесмофітів.

Уперше констатовано, що серед чоловіків, хворих на АС, частіше (в 1,4 разу) виявляються особи з дефіцитом вітаміну D, ніж серед практично здорових осіб. Рівень 25(OH)D асоціюється з порушенням структурно-функціонального стану кістки, визначеним за Z-критерієм. Попри те що є сезонні коливання рівнів вітаміну D, статус його визначається саме активністю запального процесу.

У наукових публікаціях авторки подано всі основні положення дослідження, проведено їх узагальнення й аналіз із 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 праць – у спеціалізованих медичних виданнях, збірках, матеріалах з'їздів і конференцій.

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

Висновки, що їх наведено в дисертаційному дослідженні, науково обґрунтовані, зроблені на основі фактичного матеріалу проведених досліджень і статистичної достовірності отриманих результатів, цілком відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети. Дисертантка використала достатню кількість літературних джерел (232), що

дозволило провести реферування, детальний аналіз опрацьованих даних і визначити всі недосліджені та суперечливі питання. Авторка роботи цілком оволоділа методологією наукового дослідження, що уможливило якісне виконання поставлених завдань. Так, дисертантка самостійно створила дизайн клінічного дослідження, обстежила 105 хворих. Авторка також провела статистичне оброблення аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, сформулювала висновки проведеної роботи, запропонувала практичні рекомендації.

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

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

Дисертаційна робота виконана на достатньому науково-методичному рівні. Детально розроблений і методологічно обґрунтований план дисертаційного дослідження дозволив авторці отримати цілком репрезентативні дані, виконати всі завдання, зреалізувати поставлену мету. Застосовано досить повний спектр досліджень: загальноклінічні (аналіз скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінювання професійної діяльності, шкідливих звичок; антропометричні вимірювання; клінічне обстеження з визначенням активності захворювання та функційної 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: двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія, рентгенографія грудного та поперекового відділів хребта в бічній проєкції, рентгенографія крижово-клубових з'єднань. Статистичне оброблення первинного матеріалу проведено коректно, підтверджено статистичну значущість отриманих результатів, і цього цілком досить для отримання статистично достовірних даних.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Важливе практичне значення результатів дослідження мають визначені особливості метаболічних (остеокальцин, PINP, NTx, вітамін D, СРБ) чинників у виникненні остеопорозу у чоловіків, хворих на АС; з метою раннього виявлення хворих із порушенням МЩКТ і як наслідок високого ризику виникнення остеопорозних переломів до лабораторно-діагностичного комплексу обстеження чоловіків, хворих на АС, слід додати визначення вмісту N-кінцевого телопептиду колагену І типу.

7. Оцінювання змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація, що її викладено українською мовою на 174 сторінках машинописного тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел і додатків. Роботу ілюстровано 8 рисунками та 36 таблицями.

В анотаціях українською та англійською мовами, подано найбільш важливі результати проведеного дисертаційного дослідження, визначено їхню новизну, додано список публікацій здобувача за темою дисертації з поділом наукових праць, у яких висвітлено основні наукові результати дослідження, і праці, якими засвідчено апробацію матеріалів дисертації.

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

У розділі 1 (огляд літератури) дисертантка проводить глибокий аналіз актуальних джерел літератури, присвячених найновішим епідеміологічним даним щодо особливостей порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на АС. Також авторка повноцінно подає вже відомі світовій науковій спільноті відомості щодо поширеності остеопорозу серед різних ревматичних захворювань і серед хворих на АС за даними зарубіжних

дослідників та уявлення про вплив прозапальних цитокінів, лікарських препаратів, дефіциту вітаміну D на виникнення захворювання. Заслуговує на увагу те, що дисертант добре володіє сучасними науковими фактами та вміло їх подає у зрозумілій формі огляду літератури.

У розділі 2 авторка описує дизайн дослідження, докладно фокусується на критеріях включення і покликається на актуальні нормативно-правові документи, що регламентують обстеження тематичних хворих. Подано загальну характеристику пацієнтів. Підсумовує розділ повноцінно викладений опис статистичного оброблення отриманих результатів із зазначенням умов використання того чи іншого статистичного методу, що дозволяє вважати надалі викладені результати дослідження як валідні та обґрунтовані.

У розділі 3 авторка описує дані щодо остеопроліферативних і остеодеструктивних змін кісткової маси у чоловіків, хворих на АС. Детально оцінено зв'язок МЩКТ з віком, тривалістю захворювання, іншими традиційними чинниками ризику остеопорозу, ГК навантаженням і активністю запального процесу. Вивчено частоту остеопорозних переломів у хворих на АС і їхній зв'язок із перебігом хвороби та структурно-функціональним станом кісткової тканини.

У розділі 4 дисертантка визначила, що вміст маркерів синтезу кісткової тканини (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу) у чоловіків, хворих на АС суттєво не відрізняється від практично здорових осіб, натомість констатовано посилення резорбтивних процесів у кістковій тканині, на що вказувало збільшення вмісту N-кінцевого телопептиду колагену I типу (NTx). Підвищення маркера кісткової резорбції асоціювалося зі зниженням МЩКТ, переломами і не мало зв'язку з наявністю синдесмофітів. Уміст NTx тісно асоціювався з активністю запального процесу та низькою функціональною спроможністю і суттєво не залежав від віку хворих, тривалості хвороби, ІМТ та паління.

У розділі 5 авторка порівнює вміст вітаміну D у хворих на АС та у практично здорових осіб і робить висновок, що в основній групі вміст вітаміну

в 1,4 разу нижчий, ніж у контрольній групі. Показує, що саме у весняний період частка хворих із дефіцитом вітаміну D є найвищою, а зимовий та літній період суттєво не впливали на забезпеченість вітаміном D. Показники вітаміну не мали зв'язку з традиційними чинниками ризику остеопорозу, однак тісно асоціювалися з активністю запального процесу та низькою кістковою масою.

У розділі 6 здобувачка у вигляді дискусії проводить глибокий аналіз отриманих результатів, порівнює власні спостереження із уже наявними й описаними в науковій періодиці, робить чіткі узагальнення.

Висновки і практичні рекомендації дисертації органічно впливають із матеріалів наукового дослідження й адекватно відбивають його результати, є цілком логічними, науково обґрунтованими, такими, що мають об'єктивне підґрунтя і чітко виражений інформативний характер, привертають увагу вагомою науковою новизною та практичною значущістю для сучасної медицини.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Оскільки результати дисертаційного дослідження мають вагоме теоретичне та практичне значення, вони можуть бути використані як у навчальному процесі здобувачів вищої освіти в галузі охорони здоров'я, так і в практичній діяльності лікарів під час лікування хворих із системними хворобами 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 у практиці ревматологічного відділу 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 ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

1. Які особливості гендерних відмінностей метаболічного гомеостазу були підставою для прийняття Вами рішення залучати у дослідження виключно пацієнтів чоловічої статі?

2. Як Ви добирали кандидатів для виявлення предикторів множинним лінійним регресійним аналізом? Чому в модель багатофакторного аналізу включено саме Z-критерій мінеральної щільності кісткової тканини, а не T-критерій?

3. Аналіз результатів Ваших досліджень свідчить про те, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини домінує у структурі порушень структурно-функційного стану кісток у хворих на анкілозивний спондиліт і має свої особливості ремоделювання. Тому постає запитання – які, на Вашу думку, є найбільш перспективні лікарські засоби і схеми ефективного диференційованого лікування цих порушень?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Авторка не порушувала принципи академічної доброчесності під час виконання дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Павлюк Оксани Миколаївни обсягом 174 сторінки друкованого тексту перевірено на плагіат програмним засобом StrikePlagiarism. Рівень оригінальності становить 97,4 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі збіги із власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальновживаними фразами.

11. 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 її подано на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним завершенням науковим дослідженням, у якому авторка подала нове розв'язання науково-практичного завдання, яке полягає у 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 їхнього зв'язку з перебігом хвороби.

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 № 44 від 12 січня 2022 року щодо здобуття ступеня доктора філософії та усім вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Орест АБРАМОВИЧ



Підпис

Засвідчую

Провідний фахівець
відділу кадрів
ЛМНУ ім. Данила Галицького