

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри внутрішньої медицини № 1
Тернопільського національного медичного університету імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора

Яреми Надії Іванівни

на дисертаційну роботу

асистента кафедри професійної патології та функціональної діагностики

Прутіян Тетяни Леонідівни

**«Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування порушень
системи остеокластогенезу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та
ожирінням»,**

представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.004

Одеського національного медичного університету МОЗ України, що

утворена наказом МОН України № 1555 від 24.12.2020 р.

для розгляду та проведення разового захисту

дисертації на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Артеріальна гіпертензія та ожиріння – найбільш поширені хронічні неінфекційні захворювання, серед яких 60 % пацієнтів – це особи працездатного віку. На АГ страждають від 30 до 45 % дорослого населення різних країн, в Україні, за даними офіційної статистики (Коваленко В.М., 2019), – більше 30 %. Згідно з даними Європейського товариства кардіологів щорічно від серцево-судинних захворювань вмирає більше 4 млн європейців, з яких 43 % складають чоловіки, а 55 % – жінки. За даними статистики, поширеність артеріальної гіпертензії у жінок до 60-річного віку стає вищою порівняно з чоловіками та пов'язана з настанням менопаузи. Менопауза фізіологічно характеризується віковим зниженням рівня естрогенів та виникненням різноманітних метаболічних порушень і асоціюється з високим ризиком розвитку соціально-значимих форм соматичної патології, в тому числі артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу.

Особливістю сучасних хронічних захворювань є коморбідність, тобто патогенетичне поєднання різних патологічних станів, особливо з віком. Атеросклероз і остеопороз, наслідками яких є, відповідно, серцево-судинні катастрофи і переломи кісток скелету, – часті причини зниження якості життя і летальності у хворих людей старше 50 років. Науковий і практичний інтерес викликає концепція про існування взаємозв'язку між такими патологічними процесами як атеросклеротичне враження артерій з кальцифікацією бляшок та остеопороз кісток (Насонов Є.Л., Parhami F.). Як відомо, одним з основних факторів ризику атеросклерозу з його серцево-судинними ускладненнями є артеріальна гіпертензія. Важливою проблемою клінічної медицини є часте поєднання артеріальної гіпертензії та остеопорозу. Переломи, що виникають внаслідок остеопорозу, зумовлюють зниження, тимчасову або стійку втрату працездатності, що призводить до суттєвих соціально-економічних наслідків, особливо для працюючих жінок і для виробництва та для країни в цілому, за рахунок вилучення із трудового процесу на тривалий час осіб працездатного віку для проведення лікування та реабілітації, а також зниження якості їх життя. Особливо гостро зазначена проблематика проявляється у межах шкідливого виробництва, так як травми і переломи є головною причиною втрати працездатності та зростання виробничого травматизму.

Науковий інтерес викликає концепція про роль інволютивних змін в постменопаузі, порушень системи остеокластогенезу та дефіциту вітаміну D у спільному патогенезі розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та структурно-функціональних порушень кісткової тканини.

На сьогодні недостатньо даних щодо вивчення особливостей стану кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в умовах шкідливого виробничого середовища. Варто відмітити, що і в світі, і в Україні в клінічній практиці не приділяється достатньої уваги профілактиці і лікуванню остеопорозу, а також відсутні

рекомендації щодо ведення пацієнток працездатного віку із даними коморбідними станами, що і визначає актуальність даного дослідження.

Зв'язок теми з державними та галузевими науковими програмами

Дисертаційне дослідження Прут'ян Т.Л. виконано в рамках планової держбюджетної науково-дослідної тематики кафедри професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ на тему «Епідеміологія, діагностика, лікування професійно обумовлених захворювань внутрішніх органів і кістково-м'язової системи і профілактика виробничого травматизму у працівників транспортних підприємств і морегосподарського комплексу» (№ державної реєстрації 0115u006635).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі

Дисертаційна робота Прут'ян Т.Л. є закінченою науковою працею. Дизайн дослідження складений правильно та чітко відображає основні завдання, предмет та об'єкт дослідження. Групи дослідження відібрані у відповідності до представлених критеріїв включення та виключення. Наукові положення та висновки ґрунтуються на комплексному обстеженні 140 жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням віком від 48 до 60 років, із них – 80 жінок працювали під впливом шкідливого виробництва (група I) та 60 жінок, робота яких не пов'язана з дією шкідливих факторів виробництва (група II). Контрольну групу (група III) склали 30 практично здорових жінок відповідного віку в постменопаузі. В дослідженні використані сучасні методи обстеження: клініко-анамнестичне, лабораторні (біохімічні, імуноферментний, імунохемілюмінесцентний), інструментальні. Дисертація характеризується послідовним та грамотним викладенням матеріалу, використанням сучасних методів статистичного аналізу. Об'єм матеріалу достатній для обґрунтування наукових положень, висновків та практичних рекомендацій. Достовірність наукових положень, висновків та практичних рекомендацій коректно обґрунтована та не викликає сумнівів і заперечень. Висновки базуються на отриманих результатах, чітко викладені

та відповідають основним задачам дослідження. Практичні рекомендації відповідають основному змісту роботи та можуть широко використовуватись у практичній роботі лікарів-терапевтів, лікарів-профпатологів.

Основні положення та результати дослідження були широко представлені на Всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях та з'їздах, отримано 4 патенти України (2 патенти на винахід та 2 патенти на корисну модель). Результати впроваджені в роботу лікувально-профілактичних закладів України.

Таким чином, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам дослідження, логічно та чітко викладені і базуються на отриманих результатах дослідження.

Наукова новизна роботи полягає в отриманні нових даних стосовно частоти остеопорозу та остеопенії, дефіциту та недостатності вітаміну D у жінок у постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

Дисертантом вперше досліджено особливості кісткового ремоделювання та виявлено клініко-функціональні взаємозв'язки між показниками кісткового ремоделювання, мінеральною щільністю кісткової тканини, тривалістю артеріальної гіпертензії та ожирінням, індексом маси тіла, показниками ліпідного спектра та показником інсулінорезистентності, тривалістю постменопаузи, стажем роботи у робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

Вперше визначені критерії прогнозування і ранньої діагностики структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в постменопаузі, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища.

Теоретичне значення результатів дослідження полягає в тому, що визначено роль шкідливих факторів виробництва, низького рівня

остеопротегерину та вітаміну D у розвитку дисбалансу системи остеокластогенезу у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією в коморбідності з ожирінням і його вплив на стан мінеральної щільності кісткової тканини, процеси кісткового ремоделювання, розвиток дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Практична значимість дисертаційного дослідження визначається впровадженням математичних моделей найбільш інформативних щодо оцінки стану кісткової тканини показників (остеопротегерину та T-критерію) для прогнозування, раннього виявлення і профілактики змін кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що зайняті в умовах шкідливого виробництва.

Запропонована математична модель оцінки ступеня тяжкості остеопорозу ($\phi_{\text{тяж}}$), яка також дозволяє, з урахуванням факторів ризику розвитку остеопорозу та остеопенії, своєчасно проводити діагностику та профілактику зниження мінеральної щільності кісткової тканини і оцінку ефективності призначеної терапії (Патенти України на винахід № 117887 від 10.10.2018 р. та корисну модель № 125684 від 25.05.2018 р.).

Дисертанткою запропонований спосіб корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища шляхом призначення комбінованої терапії метаболітами вітаміну D (Патенти України на винахід № 116961 від 25.05.2018 р. та корисну модель № 119928 від 10.10.2017 р.).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основний зміст, положення та висновки результатів дисертаційного дослідження повністю висвітлені в друкованих працях відповідно до вимог «Порядку про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», які встановлені Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р. Матеріали дисертаційної роботи представлені у 26 наукових працях, зокрема 8 статтях (з яких 5 - у наукових фахових виданнях

МОН України; 3 статті – у фахових періодичних іноземних виданнях (Білорусь, Польща, Грузія), 1 із них цитується в Scopus), 4 деклараційні патенти (2 патенти на корисну модель та 2 патенти на винахід), 1 методичні рекомендації, 13 тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота побудована традиційно та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована достатньою кількістю таблиць та рисунків, дозволяє вільно орієнтуватися у тексті роботи.

Анотація та основний текст дисертації оформлено відповідно до вимог Міністерства освіти та науки України.

У «**Вступі**» автор обґрунтувала актуальність теми, мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження. Мета чітко відповідає обраній темі. Завдання дослідження відповідають поставленій меті. Об'єкт та предмет дослідження визначені правильно. Вступ містить наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, впровадження результатів в практику, відомості про особистий внесок автора, апробацію та публікацію результатів за темою дисертації, структуру та обсяг роботи.

У **розділі 1** «Сучасний погляд на проблему коморбідності: артеріальна гіпертензія, ожиріння, остеопороз (Огляд літератури)» врахована достатня кількість вітчизняних та іноземних літературних джерел. Літературний огляд складається із чотирьох підрозділів, в яких проаналізовані дані щодо сучасного погляду на проблему коморбідності остеопорозу, артеріальної гіпертензії та ожиріння, а саме їх поширеність, фактори ризику, особливості патогенезу та можливостей патогенетичної корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини в умовах існуючої коморбідності. Особливий інтерес приділяється пошуку спільних патогенетичних механізмів розвитку даної коморбідності та окремому

визначені ролі шкідливих факторів виробництва, постменопаузи, дисбалансу системи RANKL/OPG і дефіциту та недостатності вітаміну D у її розвитку. Представлений літературний огляд повністю відображає обрану тематику та окреслює певні невіршені питання.

У **розділі 2** «Матеріали та методи дослідження» представлена загальна характеристика жінок, що приймали участь у дослідженні, методи обстеження, лікування та статистичної обробки отриманих результатів. Чітко зазначені критерії включення та виключення. Показана методологія використаних методів дослідження, що відповідають сучасному рівню досліджень та поставленим завданням. В роботі детально проаналізовані групи дослідження з урахуванням етапу дослідження. Методи лікування чітко прописані з урахуванням дози, кратності та тривалості лікування. Методи статистичної обробки результатів дослідження проводилися за допомогою сучасних статистичних пакетів. В роботі були застосовані параметричні та непараметричні методи описової статистики, дисперсійний, кореляційний та регресійний аналізи.

У **розділі 3** «Клінічна характеристика жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва» представлена загальна клінічна характеристика жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які піддаються впливу несприятливих факторів виробництва та проаналізовані основні фактори ризику розвитку остеопорозу: недостатнє вживання продуктів, що містять кальцій та вітамін D, наявність шкідливих звичок (куріння, зловживання кавою), тривалість менопаузи, наявність хірургічної менопаузи, кількість пологів, ступінь фізичної активності та схильність до падінь, наявність попередніх переломів у анамнезі та наявність шкідливих факторів виробництва.

4 розділ дисертації «Клініко-функціональні особливості перебігу метаболічних та структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням» автор присвятила вивченню

клініко-функціональних особливостей перебігу метаболічних та структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, з урахуванням впливу на організм робітниць шкідливих факторів виробництва. Окремо вивчений стан ліпідного, вуглеводного та фосфорно-кальцієвого обміну, досліджений стан кісткової тканини з використанням ультразвукової денситометрії та маркери кісткового ремоделювання. Автор, скориставшись математичною теорією інформації з використанням поняття інформаційної ентропії, запропонувала математичну модель оцінки ступеня важкості остеопорозу для жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах шкідливого виробництва. Даний спосіб був запатентований (патент України на корисну модель №125684 та патент України на винахід №117887) та дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку остеопорозу, оцінювати ступінь тяжкості порушень з боку кісткової тканини та проводити індивідуальну і диференційовану корекцію лікування та профілактики остеопорозу.

У розділі 5 представлені результати корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини метаболітами вітаміну D у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють на шкідливому виробництві. Дисертантка проводить порівняльну оцінку ефективності корекції дефіциту та недостатності вітаміну D, при якій до стандартної антигіпертензивної терапії додатково застосовували в одній групі (А) нативний метаболіт вітаміну D Холекальциферол в дозі 4000 МО на добу до оптимізації рівня вітаміну D з подальшою підтримуючою дозою протягом року та Альфакальцидол 1 мкг на добу протягом року, в другій групі (В) був додатково застосований тільки нативний метаболіт вітаміну D Холекальциферол в дозі 4000 МО на добу до оптимізації рівня вітаміну D з подальшою підтримуючою дозою протягом року, третю групу (С) склали робітниці, які знаходились лише на стандартній антигіпертензивній терапії. Рекомендована методика лікування, із комбінованим застосуванням

метаболітів вітаміну D показала більш виражений позитивний вплив на процеси кісткового ремоделювання та мінеральну щільність кісткової тканини. Доведено, що відсутність адекватної корекції дефіциту та недостатності вітаміну D призводить до прогресивної втрати кісткової маси. Результати дослідження також показали позитивний вплив корекції вітаміну D і на стан вуглеводного та ліпідного обміну.

У **6 розділі** «Математичне моделювання в прогнозуванні структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням» автором представлені математичні моделі найбільш інформативних показників структурно-функціональних порушень кісткової тканини, які дозволяють без спеціального обладнання та значних економічних затрат оцінювати стан кісткової тканини у жінок постменопаузального віку із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в умовах шкідливого виробництва, що представляє значний практичний інтерес.

У **розділі 7** «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертанткою традиційно представлений детальний аналіз отриманих власних результатів та вдало співставлено результати власних досліджень з існуючими даними літератури.

Підсумовують роботу висновки та практичні рекомендації, які логічно впливають із змісту дисертації та чітко відповідають меті та поставленим задачам дослідження, мають наукове, теоретичне та практичне значення.

Список використаних літературних джерел оформлений відповідно до встановлених вимог та містить посилання на сучасні наукові дані, що відповідають обраній темі дослідження.

У додатках наведений список публікацій дисертантки, де зазначений її індивідуальний внесок, окремо представлені відомості про апробацію результатів дослідження та акти впровадження результатів дослідження у практичну роботу лікувально-профілактичних закладів МОЗ України.

Таким чином, дисертаційна робота Прутіян Т.Л. є самостійним завершеним клінічним дослідженням, яке містить наукову новизну, має практичне та теоретичне значення щодо рішення актуальної проблеми внутрішньої медицини, а саме - удосконалення діагностики, прогнозування та лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Основні наукові, теоретичні та практичні положення в повному обсязі відображені в анотації дисертації. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження Прутіян Тетяни Леонідівни, які представлені в дисертації та наукових публікаціях рекомендовано широко використовувати у навчальній та науковій роботі теоретичних та клінічних кафедр вищих медичних навчальних закладів України, а також у практичній діяльності лікувально-профілактичних закладів України.

Завершеність дисертаційної роботи, зауваження щодо її змісту, оформлення та запитання до здобувача

Дисертаційна робота Прутіян Тетяни Леонідівни є завершеною науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті та вирішує важливі завдання сучасної клінічної медицини. Матеріал викладено логічно та послідовно. Висновки повністю відповідають поставленим завданням. Принципових зауважень до представленої дисертаційної роботи немає, проте відзначається перевантаженість роботи таблицями та рисунками, в тесті зустрічаються стилістичні помилки, проте вони не принципові та не знижують загальну високу оцінку проведеного дисертаційного дослідження.

Після ознайомлення з дисертацією виникли наступні питання:

1. Як Ви можете пояснити наявність достовірної кореляції середньої сили між рівнем вітаміну D 25(OH)D та показниками ліпідного і вуглеводного обмінів у жінок I групи з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють під впливом шкідливих факторів на виробництві, і відсутність такої кореляції у II групі пацієнток з артеріальною гіпертензією і ожирінням, робота яких не пов'язана з дією шкідливих факторів виробництва?

2. Які особливості дисліпідемії у хворих жінок I групи з артеріальною гіпертензією та ожирінням в постменопаузі, які працюють в умовах дії шкідливих факторів виробництва у порівнянні з пацієнтками II групи, які не мають впливу таких шкідливих факторів?

3. Чим можна пояснити переваги саме комбінованого застосування у хворих жінок з артеріальною гіпертензією і ожирінням метаболіту вітаміну D Холекальциферолу з Альфакальциолом на корекцію структурно-функціональних порушень кісткової тканини, стан ліпідного та вуглеводного обмінів?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності
Дисертаційне дослідження Прут'ян Т.Л. містить посилання на відповідні літературні джерела, що використані у тексті. Автором дотримано вимоги норм законодавства про авторське право.

У дисертаційній роботі Прут'ян Т.Л. не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації, фабрикації та встановлено дотримання норм академічної доброчесності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Прут'ян Тетяни Леонідівни на тему «Оптимізація діагностики, прогнозування та лікування порушень системи остеокластогенезу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в результаті якої отримані нові дані і вирішено актуальне науково-практичне завдання стосовно удосконалення діагностики та

прогнозування, а також підвищення ефективності лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

Таким чином, виходячи із актуальності теми, обсягу та рівня проведених досліджень, наукової новизни, теоретичного та практичного значення, висновків, практичних рекомендацій, особистого внеску здобувача, дисертаційна робота Пругіян Тетяни Леонідівни «Оптимізація діагностики, прогнозування та лікування порушень системи остеокластогенезу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням» повністю відповідає вимогам п.10, 11 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167 та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, а її автор Пругіян Тетяна Леонідівна заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри внутрішньої медицини № 1
Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Ярема Н.І.

