

ВІДГУК

офіційного опонента – керівника відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора
Поворозняка Владислава Володимировича
на дисертацію Прутіян Тетяни Леонідівни «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування порушень системи остеокластогенезу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням», подану до Спеціалізованої вченої ради ДФ 41.600.004 Одеського національного медичного університету МОЗ України, що створена відповідно до наказу МОН України №1555 від 24.12.2020 р., на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми.

Дисертаційна робота Прутіян Т.Л. присвячена вирішенню актуального завдання клінічної медицини щодо удосконалення методів прогнозування, ранньої діагностики та підвищення ефективності лікування остеопорозу та його ускладнень в жінок у постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва.

Настання менопаузи в жінок супроводжується стрімким зниженням рівня статевих гормонів та виникненням серйозних метаболічних порушень з подальшим розвитком низки захворювань (артеріальної гіпертензії, ожиріння, остеопорозу та ін.). У зв'язку зі значним постарінням населення в усьому світі і збільшенні кількості жінок у постменопаузальному періоді проблема остеопорозу залишається надзвичайно актуальною в зв'язку з високим ризиком виникнення низькоенергетичних переломів скелета. Клінічна та соціальна значимість наслідків остеопорозу характеризуються тривалим перебігом, втратою працездатності, розвитком інвалідності, зниженням якості життя та значними економічними витратами.

У структурі професійної патології населення України захворювання кісткової тканини складають близько 20%. Враховуючи те, що пенсійний вік жінок в Україні починається пізніше, аніж постменопауза (середній вік менопаузи у жінок України складає 48,7 років), вони продовжують працювати на виробництві, а отже ризик розвитку остеопоротичних переломів залишається високим.

Останнім часом активно вивчаються патогенетичні механізми зв'язку між розвитком артеріальної гіпертензії та станом мінеральної щільності кісткової тканини й навпаки. Численні дослідження демонструють роль системи остеокластогенезу та дефіциту вітаміну D у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу. Незважаючи на значну кількість досліджень у цьому напрямку, невирішеним залишається питання щодо впливу шкідливих факторів виробничого середовища на розвиток порушень системи остеокластогенезу, рівня забезпеченості вітаміном D та стану

кісткової тканини в постменопаузі в жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Пріоритетним напрямком даного дослідження залишається розробка методів ранньої діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини ще на доклінічному етапі, а також проведення своєчасної профілактики та лікування виявлених змін, що має стратегічне значення для попередження виникнення виробничого травматизму, втрати працездатності та інвалідності.

З огляду на вищезазначене, актуальність дисертаційного дослідження не викликає сумніву та свідчить про його значимість та перспективність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової держбюджетної науково-дослідної тематики кафедри професійної патології та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Епідеміологія, діагностика, лікування професійно обумовлених захворювань внутрішніх органів і кістково-м'язової системи і профілактика виробничого травматизму у працівників транспортних підприємств і море-господарського комплексу» (№0115u006635, термін виконання 2016-2020 рр.). Дисертант є співвиконавцем теми.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки й рекомендації, сформульовані в дисертації, відповідають вимогам до такого виду досліджень. На основі сформульованих завдань, із застосуванням комплексного методичного підходу, автору вдалося досягнути поставленої мети. Дисертантом проведено обстеження достатньої кількості пацієнтів (170 жінок у постменопаузі, з них 140 – мали артеріальну гіпертензію I – II стадії 1 -2 ступеня та ожиріння I-II ступеня: група I (n =80) - працювали під впливом шкідливих факторів виробництва у виробничих цехах півдня України; група II (n = 60) – робота, не пов'язана з дією шкідливих факторів виробництва й 30 практично здорових жінок (група III)). У роботі використані сучасні, відомі та контрольовані методи дослідження, які відповідають поставленій меті та завданням. Аналіз отриманих результатів проведений коректно з урахуванням сучасних даних наукової літератури. Висновки дисертаційної роботи відповідають поставленим завданням і логічно впливають із мети роботи. Ефективність розроблених практичних рекомендацій підтверджена їх апробацією та впровадження в практичну діяльність. Достовірність і об'єктивність результатів дослідження не викликає сумніву й у повному обсязі відображені в таблицях та представлені цифровими даними в рисунках.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що автором вперше вивчено частоту та фактори ризику розвитку остеопорозу, частоту дефіциту та недостатності вітаміну D у жінок у постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих чинників виробництва. Вперше в робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, досліджено й виявлено клініко-функціональні взаємозв'язки між показниками кісткового ремоделювання, мінеральною щільністю кісткової тканини, тривалістю артеріальної гіпертензії та ожирінням, індексом маси тіла, показниками

ліпідного обміну та показником інсулінорезистентності, тривалістю постменопаузи, стажем роботи. Вперше визначено критерії прогнозування й ранньої діагностики структурно-функціональних змін кісткової тканини в жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням у постменопаузі, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища.

На підставі отриманих даних дисертантом запропоновано нове рішення актуального завдання клінічної медицини, а саме - удосконалення методів прогнозування, ранньої діагностики та підвищення ефективності лікування остеопорозу в постменопаузі в жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані у дисертаційному дослідженні результати розкривають нові дані щодо особливостей фосфорно-кальцієвого, ліпідного та вуглеводного обміну, кісткового ремоделювання, стану мінеральної щільності кісткової тканини в жінок у постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах шкідливого виробництва.

На підставі виявлення клініко-функціональних взаємозв'язків між показниками кісткового ремоделювання, мінеральною щільністю кісткової тканини, показниками ліпідного та вуглеводного обміну розроблені критерії прогнозування та ранньої діагностики структурно-функціональних порушень кісткової тканини в робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

З метою прогнозування, раннього виявлення й профілактики структурно-функціональних порушень кісткової тканини доведена доцільність оцінки значення остеопротегерину та Т-критерію. Запропоновані методи математичного моделювання, що дозволяють визначати значення остеопротегерину та Т-критерій через показники ліпідного, вуглеводного обміну, маркери кісткового ремоделювання та рівень вітаміну D у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробництва.

Дисертантом розроблена та запропонована ефективна та безпечна комбінована терапія призначення метаболітів вітаміну D для корекції структурно-функціональних змін кісткової тканини в жінок у постменопаузі із артеріальною гіпертензією, ожирінням, дефіцитом та недостатністю вітаміну D.

Отримані автором результати та запропоновані практичні рекомендації можуть бути включені у програму навчання студентів, лікарів-інтернів, лікарів-курсантів терапевтичного профілю.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків та рекомендацій.

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлено у 26 наукових публікаціях, серед яких 5 статей у наукових фахових виданнях МОН України; 3 статті – у фахових періодичних іноземних виданнях (Білорусь, Польща, Грузія), із них 1 стаття опублікована у журналі, який входить до міжнародної наукометричної бази Scopus; 4 деклараційні патенти України (2 патенти на корисну модель та 2 патенти на винахід); 1 методичні рекомендації МОЗ України; 13 робіт опубліковано в наукових збірниках, матеріалах і тезах конгресів та конференцій.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота Прут'ян Т.Л. викладена українською мовою та побудована за традиційною схемою. Структура дисертації повністю відповідає сучасним вимогам МОН України 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.

Всі розділи за повнотою викладеного матеріалу, науково-методичним підходом, об'ємом та методами статистичної обробки результатів, аналізом отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями повністю відображають представлену дисертаційну роботу.

Вступ представлений всіма необхідними структурними частинами, які характеризують дисертаційну роботу: обґрунтуванням актуальності теми дисертації, визначенням мети та завдань, об'єктом та предметом дослідження, зв'язком роботи з науковими програмами та темами, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, впровадженні результатів в практику, відомостями про особливий внесок автора, апробацію та публікацію результатів за темою дисертації, структуру та обсяг роботи.

У **першому розділі** «Сучасний погляд на проблему коморбідності: остеопороз, артеріальна гіпертензія, ожиріння (огляд літератури)» автором представлено сучасні дані щодо поширеності та факторів ризику розвитку вік-асоційованих захворювань (артеріальна гіпертензія, ожиріння та остеопороз). Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури дозволив представити сучасні уявлення щодо спільних патогенетичних механізмів розвитку даної коморбідності. Зокрема автор зупинилась на останніх даних щодо ролі дисбалансу системи остеокластогенезу та вітаміну D у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу в жінок у постменопаузі. Автором наведені дані щодо можливостей корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини при артеріальній гіпертензії та ожирінні на тлі дефіциту вітаміну D, проаналізовані чинні міжнародні положення щодо даної проблеми. Дисертантом проведений глибокий аналіз результатів наукових досліджень та виявлено ті проблеми, які залишаються недостатньо висвітленими. Розділ написаний орфографічно та стилістично грамотно.

У **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження» автором представлена характеристика клінічного матеріалу з урахуванням нозології та умов праці. Дослідження проводилось з дотриманням принципів біоетики наукових досліджень та було затверджено Комісією з біотичної експертизи при Одеському національному медичному університеті. У даному розділі чітко представлені критерії включення в дослідження та критерії виключення. Подано повну характеристику застосованих методів дослідження (клінічних, антропометричних, лабораторних, інструментальних), з детальним роз'ясненням методик їх виконання. Детально описані повна характеристика алгоритму діагностики й лікування та розподіл пацієнтів на групи для визначення їх ефективності. Методи та методики дослідження відповідали меті та завданням роботи. Застосовані в роботі методи статистичного аналізу із використанням сучасних

статистичних пакетів забезпечили переконливість отриманих результатів дослідження та обґрунтованість висновків. Використані методи параметричної та непараметричної статистики, дисперсійний, кореляційний та регресійний методи. Розділ викладений логічно та достатньо лаконічно.

У **третьому розділі** представлена клінічна характеристика жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах впливу шкідливих факторів виробництва. Детально описано розподіл жінок залежно від віку, тривалості постменопаузи, тривалості артеріальної гіпертензії, стадії та ступеня артеріальної гіпертензії, індекса маси тіла, тривалості виробничого стажу. Дисертанткою проведений аналіз основних клінічних синдромів, представлені результати ВАШ та їх залежність від тривалості артеріальної гіпертензії, стажу роботи в шкідливих умовах виробничого середовища. Автором проаналізовані основні клінічні фактори ризику остеопорозу та визначена їх інформативність у прогнозуванні ризику розвитку остеопорозу серед жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища. Матеріал розділу представлений у рисунках та таблицях, які повністю відповідають отриманим результатам. Принципових зауважень до розділу немає.

Четвертий розділ «Клініко-функціональні особливості перебігу метаболічних та структурно-функціональних змін кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням» присвячений вивченню особливостей ліпідного, вуглеводного та фосфорно-кальцієвого обміну, кісткового ремоделювання та стану мінеральної щільності кісткової тканини у робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Було встановлено, що робітниці з артеріальною гіпертензією та ожирінням мають порушення ліпідного (гіперхолістеринемію та дисліпідемію) і вуглеводного обміну (гіперінсулінемію та інсулінорезистентність). Автором показано, що більш знижена мінеральна щільність кісткової тканини та більш низькі показники рівня вітаміну D частіше реєструвалась у робітниць, зайнятих на шкідливому виробництві. Виявлений дисбаланс у системі остеокластогенезу проявлявся вірогідним зниженням рівня остеопротегерину в жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Встановлено, що рівень остеопротегерину вірогідно корелює з показниками ліпідного та вуглеводного обміну, маркерами кісткового ремоделювання та мінеральною щільністю кісткової тканини. Аналіз клінічних факторів ризику остеопорозу дозволив автору розробити математичну модель оцінки ступеня тяжкості остеопорозу ($\Phi_{\text{тяж}}$), яка дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику остеопорозу своєчасно проводити діагностику зниженої мінеральної щільності кісткової тканини й моніторинг ефективності лікування та профілактики.

У **п'ятому розділі** «Результати лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини метаболітами вітаміну D у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва» дисертантом відображені результати ефективності та безпечності застосування комбінованої терапії метаболітами вітаміну D у лікуванні дефіциту та недостатності вітаміну D і структурно-функціональних порушень кісткової тканини в робітниць у постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах шкідливого

виробництва. Показано, що комбінована терапія метаболітами вітаміну D із застосуванням Холекальциферолу та Альфакальцидолу чинить позитивний вплив на параметри клінічного перебігу, стан ліпідного й вуглеводного обміну, стан мінеральної щільності кісткової тканини, показники кісткового ремоделювання.

У шостому розділі «Математичне моделювання в прогнозуванні структурно-функціональних змін кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням» автор детально, на основі виявлених кореляційних зв'язків, описує методику побудови математичних моделей прогнозування найбільш інформативних щодо оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини показників остеопротегерину та T-критерію, які швидко та вірогідно, без спеціального обладнання та значних економічних затрат дозволяють оцінювати стан кісткової тканини в жінок у постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють на шкідливому виробництві.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор проводить аргументовану оцінку та інтерпретацію отриманих результатів дисертаційного дослідження. Дисертантом використано конкретні сучасні літературні дані для підтвердження або спростування власних результатів дослідження, що свідчить про достатньо високий науковий рівень виконаного дослідження. В розділі представлено створений автором алгоритм діагностики та лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини в жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Здобувачем у повному обсязі досягнута мета дослідження й виконані завдання.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані грамотно та логічно, відповідають завданням та змісту дисертаційної роботи. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, повністю відповідають наведеним у роботі.

Список використаних джерел оформлений відповідно до бібліографічних вимог.

Зауваження та недоліки дисертації.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Однак, до несуттєвих зауважень слід віднести поодинокі стилістичні та граматичні помилки. Проте вони не впливають на цінність роботи та не зменшують наукове та практичне значення отриманих результатів.

Під час рецензування роботи виникли наступні питання:

1. Які переваги створеної Вами математичної моделі оцінки ступеня тяжкості остеопорозу перед показниками рентгенівського денситометричного дослідження?
2. Які механізми формування дефіциту вітаміну D у жінок з ожирінням у постменопаузальному періоді?
3. Чому Ви обрали комбіновану терапію холекальциферолом та альфакальцидолом для корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини в жінок у постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва?

При розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності не було виявлено.

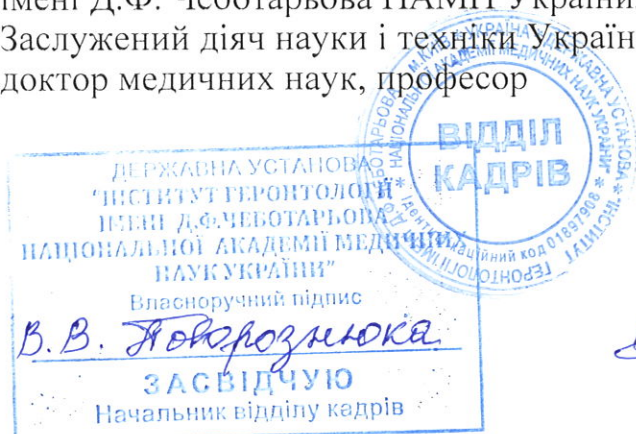
ВИСНОВОК. Дисертаційна робота Прут'ян Тетяни Леонідівни «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування порушень системи остеокластогенезу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням» на здобуття доктора філософії є завершеною науковою працею, виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У ній наведено нове рішення актуального завдання клінічної медицини, а саме - удосконалення методів ранньої діагностики, прогнозування та підвищення ефективності лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини в постменопаузі у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, об'ємом досліджень, науково-методичним підходом, науковою новизною, практичним значенням, висновками і практичними рекомендаціями повністю відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. №167 дисертацій на здобуття доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент

керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату
Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

В.В. Поворознюк



В.В. Фурко
В.В. Фурко