

ВІДГУК

офіційного опонента, заступника директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої Національної академії медичних наук України», доктора медичних наук, професорки Олени Вадимівни Колеснікової на дисертаційну роботу В'юн Тетяни Іванівни **«Прогностичне значення модуляторів мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії»**, яка представлена до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.005 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Актуальність. Дисертаційна робота присвячена вирішенню одного з актуальних питань внутрішньої медицини – оптимізації діагностики та прогнозування перебігу остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит (ХП) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) на підставі визначення біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини (кальцію сироватки крові, кісткової фосфатази, остеокальцину та тартратрезистентної кислоти фосфатази) та поширеності поліморфізму генів лактази (LCT), вітаміну D (VDR) та фарнезилдифосфатсинтази (FDPS). Ця проблема є актуальною як з точки зору медичних, так і соціально-економічних питань.

Перш за все, особливістю сучасного пацієнта є наявність у нього одночасно більш, ніж двох патологічних станів, число яких збільшується з віком. Однак, досить згадати той факт, що вже в віковому діапазоні 18-44 року до 30% осіб мають близько трьох хронічних захворювань, що безсумнівно не тільки обумовлює складність діагностики, вибору першочергової стратегії лікування,

тактики ведення таких мультиморбідних хворих, профілактики їх ускладнень поєднаних захворювань, але і відбивається на працездатності. Основна цільова група профілактики мультиморбідності і її прогресування - це особи працездатного віку, що чітко простежується в рецензованій роботі – 100% обстежених хворих- це особи працездатного молодого віку.

З одного боку, гіпертонічній хворобі, яка визнана одним з найпоширеніших захворювань не тільки в світі, але й в Україні, притаманно мультифакторний механізм формування, серед якого передують генетична схильність та вплив зовнішнього середовища. Поєднання її з іншими захворюваннями внутрішніх органів, у зв'язку з системним ураженням судинної системи як одним з факторів патогенезу, може сприяти погіршенню перебігу процесу, та негативно впливати на якість життя пацієнтів.

З другого боку, хронічний панкреатит, який, незважаючи на успіхи в панкреатології, відрізняється труднощами в ранній діагностиці, дуже часто зустрічається у пацієнтів на ГХ. Поєднання даних захворювань розглядають не тільки як збіг значної їх розповсюженості, але і визначають ряд факторів зовнішнього середовища, які можуть провокувати цю коморбідність, а саме: збільшення споживання алкоголю, тютюнопаління, хронічний стрес, зниженням якості їжі та загального рівня життя.

Одним з несприятливих факторів поєднання ГХ та ХП можна розглядати погіршення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), тобто розвиток остеопоротичних станів. На даний час доведено високу поширеність таких захворювань, як ГХ, ХП та вторинний остеопороз. При чому, формування останнього не пов'язують з процесами старіння, а розглядають як нашарування спільних патогенетичних ланок ХП та ГХ. Виникнення вторинного остеопрозу (ОП) пов'язують не тільки з порушенням процесів травлення, що призводить до зменшення всмоктування вітаміну D, остеосоційованих хімічних макроелементів (кальцій, фосфор, магній), їх перерозподілом в організмі і, таким

чином, порушенням синтезу кісткової тканини. Дані зміни відбуваються у присутності вітаміну К-залежного неколагенового білку кісткової тканини – остеокальцину, який синтезують зрілі остеобласти. Його розглядають в якості чутливого індикатора метаболізму кісткової тканини. Нез'ясованим залишаються питання щодо встановлення патогенетичної та прогностичної ролі деяких маркерів кісткового метаболізму при коморбідності ХП та ГХ. Підтримання гомеостазу кальцію є важливим аспектом мінералізації кісткової тканини. Всмоктування кальцію відбувається в присутності вітаміну D, дія якого регулюється за допомогою гену рецепторів вітаміну D (VDR). Ген VDR розглядають в якості гена-кандидата, зміни в поліморфізмі якого розглядають як предиктор формування остеопенічних станів.

Крім того, в останні роки розглядаються питання генетичної схильності до формування різних клінічних форм. Однак ні при одному захворюванні не доведено існування єдиного гена, що провокує його розвиток і перебіг.

Таким чином, проблема, якій присвячена дисертація є актуальною, своєчасною, її вивчення сприятиме розширенню даних про механізми формування та прогноз остеопоротичних порушень, та дають змогу індивідуалізувати на цій підставі стратегію їх профілактики у коморбідного пацієнта молодого віку.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції» (номер держреєстрації 0113U002270).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дизайн дослідження даної дисертаційної роботи побудований методично правильно. Робота виконана на підставі обстеження достатньої кількості хворих (188 пацієнтів), що дозволило об'єктивно продемонструвати зміни досліджуваних показників та оцінити ефективність запропонованих діагностичних схем. Використані методики відповідають поставленим завданням, відображають сучасний методичний рівень досліджень, що дозволило автору отримати статистично достовірні результати, дійти науково обґрунтованих висновків. Дисертантом використані високоінформативні методи досліджень: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні дослідження (УЗД, ЕКГ, DXA).

До аналізу даної наукової проблематики залучено достатню кількість сучасної літератури (219 наукових праць з них 65 – кирилицею, 154 – латиницею) Проведений клінічний науковий аналіз отриманих результатів шляхом використання сучасних методів статистичної обробки матеріалу, та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках дає підстави вважати, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації є належно аргументовані та достовірні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше автором досліджено вплив коморбідності ХП та ГХ на формування остеопоротичних станів, ранню діагностику та профілактику у осіб молодого віку. За результатами комплексного обстеження хворих встановлено особливості клінічного перебігу цих нозологій.

Дослідивши вміст показників метаболізму кісткової тканини (кальцію сироватки крові, кісткової фосфатази, тартратрезистентної кислоти фосфатази, остеокальцину) у хворих на ХП, що перебігає на тлі ГХ. Дисертантка продемонструвала діагностичну цінність маркерів: зменшення вмісту фракцій

кальцію (відбуваються кількісні і якісні зміни в показниках кальцієвого обміну, перерозподіл фракцій кальцію між клітиною та позаклітинним простором); відмічається зменшення показника остеокальцину, рівень якого відображає процеси синтезу кістки; реєструється збільшення вмісту загальної кислоти фосфатази та тартратрезистентної кислоти фосфатази – маркерів кісткової резорбції. Тобто, формування остеопенічних станів у пацієнтів з сукупним перебігом ХП і ГХ є результатом дисбалансу між уповільненим синтезом кісткової тканини (де зменшення надходження кальцію є найважливішим чинником) і збільшенням кісткової резорбції.

Автор визначила поширеність поліморфізму генів-кандидатів LCT, VDR та FDPS, зміни в яких визначають схильність до формування остеопенічних станів. А саме діагностичну цінність визначення гену VDR та LCT. У хворих на ХП та ГХ переважають пацієнти з несприятливим ВВ-генотипом (51,4 %) гена VDR, що дозволяє вважати наявність В-алелі означеного гена предиктором формування остеопенічних станів. Дисертантка продемонструвала, що у пацієнтів з ХП доволі часто (57,5 % випадків) формується лактазна недостатність, що призводить до погіршення клінічної симптоматики, потребує корекції дієтичних рекомендацій та може сприяти формуванню ускладнень. При поєднанні ХП та ГХ кількість осіб з лактазною недостатністю збільшується (68,6 %).

На підставі визначення найбільш прогностичних маркерів остеопенічних станів розроблено діагностичний алгоритм прогнозування розвитку остеопорозу в хворих на ХП та ГХ, який є досить зручним у загальній медичній практиці, як на первинному, так і на вторинному та третинному рівнях надання медичної допомоги.

Наукова новизна підтверджена патентом України на винахід: В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопорозу при коморбідному перебігу

хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 118636. 2019 лют. 11 ; та патентом на корисну модель: В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопоротичних станів при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 127055. 2018 лип. 10.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати дослідження дозволили автору рекомендувати використання алгоритм прогнозування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (остеопенії, остеопорозу) в осіб молодого віку з хронічним панкреатитом, що перебігає в поєднанні з гіпертонічною хворобою, із урахуванням клінічних та генетичних факторів.

Автором запропоновано використовувати визначення рівнів біохімічних маркерів остеопорозу (загального та іонізованого кальцію, тартратрезистентної кислоти фосфатази, остеокальцину) у сироватці крові у якості індикатора ефективності лікування у системі індивідуального прогнозування перебігу захворювань.

Автор пропонує використовувати визначення поліморфізму генів VDR, LCT у обстежених пацієнтів, що дозволяє підвищити якість прогнозування та ранню діагностику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, що може бути використано лікарями практичної ланки охорони здоров'я для розробки заходів індивідуальної профілактики та удосконалення комплексного лікування остеопоротичних станів в осіб молодого віку з ХП та ГХ.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику КНП «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради, КП «Криворізька міська клінічна лікарня КМР № 8», Університетська клініка Одеського національного медичного університету, філія ПрАТ «Приазовкурорт»

клінічного санаторію «Великий Луг», КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради, що підтверджено актами впровадження.

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

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 26 наукових праць, серед яких статей 13 у фахових наукових виданнях (2 одноосібно; 2 статті в іноземних журналах та 2 - у виданнях, що містяться в базі даних SCOPUS); 11 тез в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів. Отримано патенти на корисну модель та на винахід. В опублікованих працях повністю викладені результати наукового дослідження, висновки і рекомендації, а також достатній рівень їх оприлюднення.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 171 сторінках машинописного тексту; складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 219 наукових праць (65 – кирилицею, 154 – латиницею), додатків. Роботу ілюстровано 12 таблицями, 13 рисунками та 1 схемою, що дозволяє чіткіше уявити характер змін показників, які вивчалися. За структурою дисертаційна робота В'юн Т.І. повністю відповідає вимогам ДАК МОН України.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

У розділі «огляд літератури» досить лаконічно представлені сучасні наукові дані стосовно чотирьох основних напрямків дисертаційного дослідження, що сприймається як єдиний узагальнюючий результат. Дисертантка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити

основні генетичні складові патогенезу ХП та ГХ; фактори ризику виникнення ускладнень при їх поєднанні; закономірності змін рівня маркерів кісткового метаболізму та ролі поліморфізму генів VDR, LCT, FDPS, їх вплив на перебіг захворювання за умов коморбідності ХП та ГХ. Представлений огляд літератури свідчить про те, що дисертантка провела ретельний аналіз наукових публікацій вітчизняних і закордонних авторів, опрацювала всю доступну літературу, яка стосується предмету дисертаційного дослідження.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» авторка висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. Наведена детальна клінічна характеристика основної та групи порівняння. Представлені основні методи дослідження.

У розділі «результати власних спостережень» (підрозділи 3.1-3.6) дисертанткою проведений аналіз показників вільного і білковозв'язаного кальцію, проведена оцінка вмісту показників остеокальцину, загальної кислої фосфатази та тартратрезистентної кислої фосфатази сироватки крові у пацієнтів з ХП та ХП у поєднанні з ГХ. Вивчена роль поліморфізму генів VDR, LCT і FDPS у клінічних проявах поєданого перебігу ХП та ГХ, які дозволили підтвердити, наявність остеопоротичних змін. Розроблено діагностичний алгоритм прогнозування розвитку остеопорозу в хворих на ХП та ГХ, який включає проведення хвилинного тесту, УЗД, DXA, визначення рівня загального та іонізованого кальцію, остеокальцину та ТРКФ, а також діагностику несприятливих алелів генів VDR та LCT. Виклад матеріалу в даному розділі систематизований, логічний, ґрунтовний, влучно і зрозуміло проілюстрований таблицями та рисунками.

У розділі «аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумок представлених у роботі результатів дослідження, обґрунтовано і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення. Дисертантом досягнута мета дослідження і виконані всі його завдання у повному

обсязі. В обговоренні результатів автор обґрунтовано, аналізуючи одержані дані, підсумовує доцільність індивідуальних підходів до ранньої діагностики пацієнтів із ХП в поєднанні з ГХ. При отриманні результатів дисертаційного дослідження здобувач формулює шість висновків та три практичні рекомендації, які є результатом реалізації мети і завдань наукової роботи. Висновки викладені чітко, послідовно, обґрунтовано та логічно. Наукові положення дисертації обґрунтовані: проведений їх детальний аналіз, статистичне опрацювання виявило достовірні відмінності. Виявлені результати, які мають підґрунтя для подальшого дослідження. Таким чином результати даної дисертаційної роботи, практичні рекомендації та висновки можуть бути використані в практичній діяльності гастроентерологічних, терапевтичних відділень, у діяльності лікарів загальної практики-сімейної медицини.

В огляді літератури і обговоренні результатів дослідження автором використано 219 наукових праць (65 – кирилицею, 154 – латиницею). Наведений список літератури оформлений за міжнародним стилем Ванкувер (Vancouver style). Переважну більшість використаних джерел у списку складають наукові публікації вітчизняних і зарубіжних авторів, що опубліковані протягом останніх 5 років.

Дисертація написана грамотною українською мовою, сприймається вільно і легко. Рисунки і таблиці доречні та вдало доповнюють текст.

Опубліковані праці відповідають змісту дисертації.

Зауваження

У процесі вивчення роботи принципових недоліків не виявлено. Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, невдалі вислови. На мою думку, у розділі 3, підрозділі 3.6 в представленому алгоритмі з діагностики та прогнозування остеодефіциту у хворого з ХП поєднанім з ГХ, було б доцільним конкретизувати поняття "генетична норма" і "генетична дермінанта" для більш наочного сприйняття і їх оцінки.

Зазначені зауваження не є принциповими та не знижують загальний високий рівень дисертації.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання:

1. Чи отримували пацієнти, що були включені в дослідження базисну терапію, якщо так, то яку?
2. Чи спостерігалися гендерні відмінності в групах досліджуваних пацієнтів в клінічному перебізі коморбідних захворювань (ХП та ГХ) і чи були вони пов'язані з вираженістю остеопоротичних змін, показниками мінеральної щільності кістки?
3. Чи відзначалися достовірні відмінності досліджуваних показників в групах пацієнтів, носіїв В-алеля гена VDR, пов'язані з віком? Якщо так, то, чим Ви це можете пояснити?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота В'юн Тетяни Іванівни «Прогностичне значення модуляторів мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії» виконана в Харківському національному медичному університеті під керівництвом д. мед. н., проф. Пасієшвілі Л. М., що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій наведено нове вирішення наукової проблеми, що полягає в підвищенні ефективності діагностики та прогнозування перебігу остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини та поширеності поліморфізму генів лактази (LCT), рецепторів вітаміну D (VDR) та

фарнезилдифосфатсинтази (FDPS).

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням сучасних методів статистичної обробки, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи подальшого впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота «Прогностичне значення модюляторів мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії», відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії (PhD), та відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії (PhD), затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент:

заступник директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»
д. мед. н., проф.

 О. В. Колеснікова

