

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,

доктора медичних наук, професора **Ганича Тараса Михайловича**

на дисертацію **Циганик Лілії Володимирівни**

«ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ

ТА СТАНУ КІСТОК У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ

ВОВЧАК З УРАЖЕННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ:

ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО

ЛІКУВАННЯ», виконану у Львівському національному університеті імені

Данила Галицького МОЗ України і поданої до захисту в спеціалізовану вчену

раду Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені

Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата

медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність дисертаційної праці Циганик Л.В. визначається тим фактом, що, незважаючи на останні досягнення медичної науки, системний червоний вовчак (СЧВ) – системна запальна хвороба, що її провокують генетичні, гормональні та імунологічні чинники - залишається такою, що призводить до інвалідизації, зокрема, через посилення крихкості кісток і виникнення низькоенергетичних переломів.

Остеопороз (ОП) – одне з найбільш поширених системних хвороб скелета, що характеризується зменшенням маси кісткової тканини в одиниці об'єму, підвищенням крихкості кістки та зростанням ризику переломів. За повідомленнями Всесвітньої організації охорони здоров'я, ОП посідає третє місце після хвороб системи кровообігу та цукрового діабету в рейтингу основних медико-соціальних проблем, оскільки призводить до інвалідності та підвищення смертності через ускладнення, спричинені остеопорозними переломами. Епідеміологічні дослідження свідчать, що поширеність низької мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) більша, ніж у загальній популяції: остеопенію діагностують у 25,0–75,0 % хворих на СЧВ, а остеопороз – у 1,4-68,0 %. При

цьому ураження кістково-суглобової системи у 25,0 % хворих на СЧВ виникає упродовж перших десяти років хвороби.

Проблема ОП у хворих на СЧВ має свої особливості і заслуговує на особливу увагу з огляду на декілька обставин. По-перше, як і ОП, СЧВ виникає частіше у жінок, що, очевидно, свідчить про опосередковану участь статевих гормонів у патогенезі обох хвороб. По-друге, хронічне імунне запалення у хворих на СЧВ може бути моделлю для вивчення ролі імунних медіаторів у виникненні ОП. По-третє, хворі на СЧВ переважно тривалий час приймають глюкокортикоїди (ГК), які посідають чільне місце у структурі причин та патогенетичних чинників виникнення вторинного ОП.

Відомо, що міцність кісток залежить від мінеральних речовин, представлених переважно мікрокристалами фосфату кальцію (Са). Основними регуляторами кальцієво-фосфорного обміну (КФО) є паратироїдний гормон (ПТГ) і вітамін Д (D vitamin – D), які разом із кальцитоніном забезпечують стабільну концентрацію Са та фосфору (Phosphorus – P) у крові. Якщо зв'язок між активністю СЧВ і вітаміном D вивчався в численних дослідженнях, хоча з неоднонаправленими і порівняно суперечливими результатами, то натомість взаємозв'язок між показниками КФО й активністю СЧВ поки недостатньою мірою вивчений і висвітлений у науковій літературі.

У 29,0–35,0 % хворих на СЧВ із переломами хребців спостерігається незмінена мінеральна щільність кісткової. Це свідчить, що порушення ремоделювання кісткової тканини випереджає структурні зміни скелета, які можна оцінити денситометром. Метаболізм кісткової тканини забезпечується різноспрямованими, але асоційованими між собою процесами: формуванням кісткової тканини остеобластами і резорбцією кістки за участю остеокластів. Проте досі не визначено механізм порушення ремоделювання кісткової тканини у хворих на СЧВ. Також Досі не проаналізовано залежність МЩКТ від супутнього ураження органів і систем, які беруть участь у регуляції КФО

та кісткового метаболізму, а отже, можуть чинити додатковий вплив на стан кісток у хворих на СЧВ.

На сьогодні не вирішено проблему ефективного лікування ушкоджень кісток у хворих на СЧВ, немає методичних рекомендацій, які б передбачали диференційоване використання лікарських засобів (ЛЗ) із урахуванням пріоритетного патогенетичного чинника. Традиційно з метою запобігти негативному впливу ГК хворим на СЧВ призначають комбіновані ЛЗ солей Са і вітаміну D, не беручи до уваги ступенів їх дефіциту, а для мінімізації високого ризику виникнення вторинних переломів – ЛЗ антирезорбтивної дії без урахування показників маркерів ремоделювання кісткової тканини.

Вказані вище проблеми діагностики та лікування хворих на СЧВ із ураженнями внутрішніх органів і ушкодженням кісток вповні визначили потребу виконання цього дослідження.

Тому **мета дисертації**, що у відповідає назві роботи, є повністю актуальною та обґрунтованою – удосконалити діагностику, обґрунтувати принципи та підвищити ефективність лікування хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів на основі результатів характеристики виявлених у них уражень кісток, діагностованих за показниками мінеральної щільності кісткової тканини, кальцієво-фосфорного обміну, маркерів кісткового метаболізму, оцінки їх особливостей залежно від основних показників перебігу хвороби й дози глюкокортикоїдів, залежності мінеральної щільності кісткової тканини від клінічних критеріїв Американської колегії ревматологів та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем.

Згідно з поставленою метою виділено 5 **завдань дослідження**:

1. З'ясувати поширеність ушкодження кісток у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів.

2. Охарактеризувати стан кісток у хворих на системний червоний вовчак за результатами оцінки мінеральної щільності кісткової тканини, показниками кальцієво-фосфорного обміну, маркерів кісткового метаболізму.

3. Дослідити особливості мінеральної щільності кісткової тканини, кальцієво-фосфорного обміну та кісткового метаболізму залежно від Індексу активності системного червоного вовчак (Systemic Lupus Erythematosus Disease activity index - SLEDAI), ушкодження, оціненого за Системою міжнародної колаборації клінік системного червоного вовчак (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC), тривалості системного червоного вовчак, кількості й тривалості загострень, середньої і сумарної дози глюкокортикоїдів.

4. Дослідити залежність мінеральної щільності кісткової тканини від клінічних критеріїв Американської колегії ревматологів (American college of rheumatology – ACR) та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем у хворих на системний червоний вовчак.

5. На основі отриманої інформації про особливості ремоделювання кісткової тканини обґрунтувати принципи та з'ясувати ефективність модифікованого комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0116U004502), співвиконавцем якої є дисертантка.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність. Сформульовані дисертанткою наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на достатній кількості клінічних та лабораторно-інструментальних даних спостережень. Обстеження проводилось відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, у

рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю діагнозу СЧВ, поставленого згідно з критеріями ACR (1997) та наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія». Обстежено 123-х пацієнток, віком від 21 до 51 року, які перебували на обстеженні та лікуванні у ревматологічному відділі КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (дослідна група, ДГ), та 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку (контрольна група, КГ).

Під час дослідження застосовувалися сучасні лабораторні та інструментальні методи, правильно підібрані різноманітні сучасні методи статистичної обробки даних, оцінені результати дослідження в порівнянні з даними сучасної наукової літератури. Це дає підставу вважати одержані результати і висновки обґрунтованими і достовірними. Виконана робота має ознаки ґрунтовності та завершеності.

Дисертанткою детально проаналізовано сучасний стан проблеми, про що свідчить огляд літератури, який здійснений на підставі 206 публікацій, що включено до списку використаних джерел, з яких 48 кирилицею, 158 – латиницею.

До захисту представлене завершене дослідження, результати якого та висновки були апробовані на численних вітчизняних та закордонних конференціях, широко висвітлені в публікаціях в українських та іноземних журналах (в тому числі індексованих у міжнародній наукометричній базі Scopus).

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше визначено, що поширеність ОП серед жінок у пременопаузі, хворих на СЧВ, за результатами ДРА становить 18,70 %, остеопенії – 58,54 %, та виявлено основну втрату кісткової тканини у поперековому відділі хребта.

Вперше з'ясовано особливості ремоделювання кісткової тканини, які

полягають у недостатності вітаміну D, зниженні активності остеобластної та посиленні остеокластної функцій, доведено негативний вплив підвищення індексу ураження SLICC, тривалості хвороби, частоти й тривалості загострень, середньої і сумарної дози ГК на якість кістки.

Вперше показано достовірний прямий зв'язок між активністю СЧВ та вмістом Са у сечі й достовірний обернений зв'язок між сумарним показником активності за SLEDAI та вмістом гідроксивітаміну D у сироватці крові.

Вперше визначено достовірний непрямий зв'язок СЧВ з рядом патологічних станів та обґрунтовано доцільність призначення модифікованого нами комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ з урахуванням вмісту вітаміну D, як маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокластної функцій, доведено його ефективність.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати мають теоретичне та практичне значення. Обґрунтовано доцільність комплексного клінічно-лабораторно-інструментального обстеження стану кісток у хворих на СЧВ, зокрема, проведення ДРА поперекового відділу хребта, з метою виявлення зменшення МЩКТ.

Аргументовано необхідність оцінки стану КФО та маркерів кісткового метаболізму для призначення патогенетично обґрунтованого комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ зі зменшеною МЩКТ.

Виокремлені клінічні критерії ACR (фотосенсибілізація, артрит, ураження нирок) і патогенетично асоційовані синтропічні коморбідні ураження органів та систем (атеросклероз, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит), які рекомендується виявляти, дають підстави думати про зменшення МЩКТ у хворих на СЧВ.

Рекомендована модифікація стандартного лікувального комплексу у хворих на СЧВ зі зменшеною МЩКТ, яка полягає у призначенні диференційованого лікування залежно від вмісту вітаміну D у крові, як

маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокластної функцій, достовірно поліпшує якість життя (ЯЖ) і ефективність лікування.

Отримані результати впроваджені в практику консультативної поліклініки ревматологічного та гастроентерологічного відділів Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», Міського центру ревматологічних захворювань та остеопорозу 4-ї комунальної міської клінічної лікарні, у педагогічний процес підготовки студентів медичного факультету Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького, що підтверджено 12 актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Автор особисто виконала планування науково-дослідної роботи та інформаційно-патентний пошук, опанувала методи обстеження, сформувала групи дослідження, брала активну участь в обстеженні та лікуванні хворих. Здобувачем особисто написано усі розділи дисертації, проаналізовано результати клінічних, біохімічних, імуноферментних, функціональних, методів досліджень, оцінено ефективність різних схем лікування, проведено статистичне опрацювання, узагальнення та аналіз отриманих результатів. У працях, які опубліковані за результатами науково-дослідницької роботи, використано фактичний матеріал автора, а співавтори забезпечували консультативно-технічну допомогу. Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація написана грамотною професійною українською мовою з використанням уніфікованої медичної термінології. Дисертація викладена на 242 сторінках комп'ютерного набору, з яких 138 сторінок займає основний зміст, і складається зі анотації, вступу, огляду літератури, загальної клінічної характеристики хворих, опису методологічних принципів та методів

досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (206 найменувань, з яких 48 кирилицею, 158 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 38-а таблицями, винесеними у додаток А, і 73-а рисунками.

Дані про структуру дисертації в повному тексті дисертаційної роботи і в авторефераті співпадають. Анотації роботи на українській та англійській мовах оформлені згідно вимог.

У **вступі** відображено всі необхідні складові розділу, коротко підкреслені актуальність вибраної теми дослідження, зв'язок дисертаційної роботи із загальною програмою міжкафедрального наукового дослідження, вказано на новизну і практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта, впровадження результатів роботи та виступи і публікації, у яких були представлені результати дослідження. Розділ завершується інформацією про структуру і обсяг дисертаційної роботи.

В **огляді літератури** на 19-и сторінках (розділ 1 «Сучасний погляд на особливості кальцієво-фосфорного обміну та стан кісток у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів, діагностику та лікування (огляд літератури)»), що складається з трьох підрозділів, повно викладені сучасні погляди на проблему теми дисертаційної роботи та різноманітність поглядів на вирішення завдань, поставлених у дослідженні. У *першому підрозділі* (13 стор.) детально аналізуються причини й патогенетичні механізми виникнення остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів. Традиційними чинниками ризику ОП вважаються вік, постменопаузальний статус у жінок, низький індекс маси тіла (ІМТ), тютюнокуріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність, схильність до падінь, недостатнє споживання кальцію, дефіцит вітаміну D, належність до європеїдної раси та сімейний анамнез переломів. Вплив цих факторів на виникнення ОП у хворих на СЧВ був вивчений у багатьох дослідженнях, які, однак, часто демонстрували

суперечливі результати. Вказується, що кістковий обмін залежить від двох різноскерованих і взаємозв'язаних процесів: формування кісткової тканини, яке здійснюється остеобластами (ОБ), та резорбції за участю остеокластів (ОК), а також від рівня вітаміну D. Для СЧВ характерні різноманітні дефекти клітинного імунітету, наслідком яких є гіперпродукція Th-2-цитокінів, у тому числі інтерлейкінів (IL-4, IL-6, IL-10), тощо, які теж мають вплив на мінеральний обмін та стан кісток. Узагальнюючи вплив окремих цитокінів на ремоделювання кістки, можна зробити висновок про те, що посилення кісткової резорбції залежить не так від суттєвого збільшення одного із чинників, як від синергічної дії декількох, навіть у невеликій концентрації. Також вказується, що у хворих на СЧВ серед інших хвороб, що спричиняють розлади ремоделювання кісткової тканини, особливе місце відведено хронічній обструктивній хворобі легень та бронхіальній астмі (БА), хворобам серця та судин (при яких наявні спільні чинники ризику: куріння, цукровий діабет, гіподинамія, гіпотироз, старший вік), патології травної та ендокринної систем, хронічній нирковій недостатності, а також генетично-опосередкованим факторам. Детально аналізується взаємозв'язок впливу рівня вітаміну D, а також прийому глюкокортикоїдів на стан кісткової тканини у хворих на СЧВ. Два інших підрозділи літературного огляду коротші зі займають по три сторінки.

Другий підрозділ огляду літератури розглядає лабораторну та інструментальну діагностику остеопорозу, зокрема, у хворих на системний червоний вовчак. Вказано, що найбільш відомими методами неінвазивної діагностики ОП, що застосовуються в Україні, є скринінгові методи ультразвукової та рентгенівської денситометрії. Інтенсивність ремоделювання кістки – утворення кісткової тканини та її руйнування – можна оцінити, визначивши рівень біохімічних ферментів, що утворюються внаслідок активності ОК чи ОБ. Біохімічними маркерами кісткового формування є остеокальцин – кістковий глютаміновий білок, що вивільняється ОБ під час утворення кісткової тканини, та P1NP –

амінотермінальний пропептид проколагену I типу, специфічний для формування колагену I типу. Процес кісткової резорбції характеризує β -crosslaps – ізомеризований C-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістці. За результатами визначення біохімічних маркерів ураження кісткової тканини укупі з обтяженим анамнезом і показниками денситометрії можна проводити ранню діагностику ОП та прогнозувати ризик переломів, у т.ч. при СЧВ.

Третій, заключний, підрозділ огляду літератури вивчає наявні відомості про засади лікування остеопорозу та його особливості у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів. Вивчені чинники ризику виникнення ОП та симптоматичних переломів допомагають сформулювати основні принципи профілактики та лікування цього важкого ускладнення. Компактно проаналізовано гормональні та негормональні засоби корекції остеопорозу, вказано, однак, що традиційно вони не враховують особливості порушень кісткового ремоделювання, врахування якого і було одним із завдань даного дисертаційного дослідження.

У **другому розділі** (17 сторінок) «Методологічні принципи, методики досліджень та загальноклінічна характеристика хворих», який складається з 3 підрозділів, представлені дизайн дисертаційної роботи, описання методик дослідження та клінічна характеристика обстежених хворих. Здобувачка чітко і грамотно описала і зобразила дизайн дисертаційної роботи. У дослідженні взяло участь 123 хворих на СЧВ, які обстежувалися та лікувалися у ревматологічному відділенні Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Серед обстежених хворих із СЧВ переважали жінки молодого віку (65,85 %), найбільше з них мали інвалідність 3-ї групи (47,15 %), високий ступінь активності за шкалою SLEDAI (37,40 %), середній кумулятивний ПІ органів і тканин за SLICC (43,90 %), тривалість хвороби від 5 до 10 років (40,65 %) і отримували ГК середньою дозою від 7,5 до 15,0 мг на добу, сумарна доза більше ніж 30 г (45,53 %). Досліджена кількість обстежених пацієнтів є

достатньою для виконання кандидатської дисертації. Лабораторні методики, принципи формування груп хворих і методи статистичної обробки цілком відповідають меті і завданням дослідження.

У **розділі 3** власних досліджень на семи сторінках «Поширеність ушкодження кісток у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів», який складається з 3 підрозділів, представлено вивчення цього питання за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), з одного боку, а з іншого – за результатами ультразвукової кісткової денситометрії (УД) та рентгеностеоденситометрії кисті, а також проведене порівняння інформативності цих методик. Встановлено, що відсоток жінок зі зменшеною мінеральною щільністю кісткової тканини був достовірно більшим у дослідній групі, порівняно з контрольною: за результатами ДРА у поперековому відділі хребта – 71,54 і 32,00 % ($p < 0,001$), у проксимальній ділянці стегнової кістки – 35,78 і 20,00 % ($p < 0,001$), відповідно. Порівняння результатів оцінки мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак, визначених скринінговими методами УД, рентгеностеоденситометрії, а також із використанням «золотого стандарту», яким є ДРА, підтверджує високу чутливість скринінгових методів інструментальної діагностики остеопорозу. Тому, за даними дисертантки, обґрунтовано можна вважати за доцільне застосовувати у клінічній практиці як альтернативу дороговартісної із променевим навантаженням ДРА.

У **розділі 4** власних досліджень (три підрозділи, 11 стор.) «Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини, кальцієво-фосфорного обміну, кісткового метаболізму у хворих на системний червоний вовчак» показано, що середні значення Т-критерію у поперековому відділі хребта достовірно менші у хворих на СЧВ, на відміну від проксимального відділу стегнової кістки, де достовірної різниці між двома групами не спостерігалось. Таким чином, за висновком здобувачки, можна стверджувати, що у хворих на СЧВ порушення стану кістки більш виражене

саме у поперековому відділі хребта. Показники Т-критерію у ДГ були нижчими у своїх сегментах порівняно з КГ за результатами оцінки мінеральної щільності кісткової тканини в обох досліджуваних ділянках, що вказує на сильніше порушення стану кістки у хворих на СЧВ. За середніми значеннями досліджувані показники КФО у ДГ і КГ достовірно не відрізнялися, за винятком Са сечі, який був вищим у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими. Щодо маркерів регуляції мінерального обміну кісткової тканини, то на відміну від рівня паратгормону (ПТГ), середні значення якого достовірно не відрізнялися між ДГ і КГ, вміст 25-гідроксिवітаміну D був достовірно меншим у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими. Середнє значення вмісту в сироватці крові остеокальцину у хворих було достовірно меншим, ніж у здорових, а β -crosslaps – достовірно більшим, що свідчить про переважання у хворих на СЧВ процесів кісткової резорбції над процесами утворення кістки.

Розділ 5 власних досліджень (три підрозділи, 31 стор.) «Особливості мінеральної щільності кісткової тканини, кальцієво-фосфорного обміну, кісткового метаболізму залежно від основних показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування» продемонстрував, що МЩКТ не залежить від активності СЧВ за SLEDAI; констатовано негативний вплив на якість кістки збільшення тривалості СЧВ, частоти і тривалості загострень, IV SLICC, середньої і сумарної курсової дози ГК. Виявлено, що до збільшення кількості Са у сечі призводить зростання активності СЧВ за SLEDAI, кількості та тривалості загострень, а також середньої курсової дози ГК, а зменшення 25-гідроксивітаміну D у крові пов'язане зі збільшенням активності хвороби за SLEDAI, тривалості хвороби та кількості загострень, середньої і сумарної курсової доз ГК. З'ясовано, що остеобластна функція порушується через зростання активності СЧВ за SLEDAI, тривалості хвороби, кількості й тривалості загострень, середньої та сумарної курсових доз ГК; активацію остеокластної функції провокує наростання активності хвороби за SLEDAI, збільшення середньої та сумарної доз ГК. Це дає змогу

виокремити групи ризику щодо наявності порушення ремоделювання кісткової тканини та відповідно обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на системний червоний вовчак.

У розділі 6 власних досліджень «Залежність мінеральної щільності кісткової тканини від клінічних критеріїв ACR та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів і систем у хворих на системний червоний вовчак» (14 стор.) чітко показано, що МЩКТ у хворого на СЧВ залежить від наявності у нього фотосенсибілізації, артриту, уражень нирок, які є клінічними критеріями ACR для встановлення діагнозу СЧВ, а також патогенетично асоційованих із ним синтропічних коморбідних уражень органів і систем, а саме: атеросклерозу, автоімунного гепатиту й хронічного панкреатиту, оскільки частота остеопорозу у хворих із вказаними вище клінічними ознаками достовірно більша від нормальної та різних ступенів зменшення МЩКТ.

Розділ 7 «Обґрунтування принципів та ефективність модифікованого комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини» (9 стор.) присвячений виконанню п'ятого завдання дисертаційної роботи демонструє, що дисертанткою було розроблено і застосовано, беручи до уваги особливості кісткового ремоделювання, алгоритм комплексного диференційованого лікування хворих кожної із чотирьох попередньо виділених груп хворих. I група (16 хворих, 29,09 %) – зі зменшеним вмістом вітаміну D (<30,0 нг/л), збереженою остеобластною та остеокластною функціями; II група (4 хворі, 7,27 %) – із недостатністю вітаміну D (<30,0 нг/л), збереженою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; III (16 хворих, 29,09 %) – із недостатністю вітаміну D (<30,0 нг/л), послабленою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; IV (19 хворих, 34,55 %) – із недостатністю вітаміну D (<30,0 нг/л), послабленою остеобластною і збереженою остеокластною функціями. Відповідно, особливості їх лікування:

I група – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,00 мг/день + вітамін D 600,00 IU/день (вміст вітаміну D $\geq 20,00$ нг/л) / вітамін D 1000,0 IU/день (вміст вітаміну D 10,00–20,00 нг/л) / вітамін D 2000,0 (вміст вітаміну D $< 10,0$ нг/л).

II група – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + вітамін D 600,0 IU/день (вміст вітаміну D $\geq 20,00$ нг/л/ вітамін D 1000,0 IU/день (вміст вітаміну D 10,0–20,0 нг/л/ вітамін D 2000,0 (вміст вітаміну D $< 10,0$ нг/л) + алендронат 70,0 мг/тиждень.

III група – дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/день + алендронат 70,0 мг/тиждень.

IV група – дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/день.

Отримані результати свідчать про достовірно вищу ефективність запропонованого диференційованого лікування кісток у хворих на СЧВ, на що вказує оцінювання анкет ЯЖ, загальний бал яких зріс у хворих ДГ на 37,93 % проти 6,25 % у жінок групи порівняння. За об'єктивним комплексним оцінюванням результатів лікування дослідниками, ефективними є як модифікована, так і стандартна схеми лікування, проте за якісними показниками переважає модифікована комплексна лікувальна схема, що враховує особливості кісткового ремоделювання. У хворих ДГ достовірно частіше фіксували добрий результат лікування. Таким чином, удосконалене комплексне диференційоване лікування хворих на СЧВ із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини дало змогу поліпшити якість життя на 37,93 % і достовірно підвищити ефективність лікування.

Приведені розділи власних досліджень завершуються «**Аналізом та узагальненням результатів досліджень**» (18 стор.), в якому авторка підсумовує результати клінічних і лабораторних даних, співставляє їх з даними інших дослідників, вказує на можливі розбіжності та їхні причини. Проведені дисертанткою дослідження призвели до вирішення поставлених у роботі завдань.

Сім **висновків** повністю впливають з отриманих результатів, викладені послідовно та логічно, відповідають меті та завданням дослідження.

Чотири запропоновані **практичні рекомендації** доцільні і достатньо доступні для використання у клінічній практиці, написані чітко і зрозуміло. Список використаних джерел свідчить про глибину вивчення літературних джерел з тематики дисертаційної роботи. Додатки до роботи хоча й займають аж 57 сторінок, зате є обґрунтованими і частково розвантажують основний текст дисертаційної роботи.

Наукові положення дисертаційного дослідження Циганик Лілії Володимирівни, що винесені на захист, є пріоритетними і мають наукову цінність. Внесок дисертанта у виконання дослідження є визначальним.

Здобувач особисто обстежила та брала активну участь у лікуванні обраного контингенту; здійснила первинну обробку результатів досліджень, сформувала електронну базу даних та групи пацієнтів, підбрала та застосувала відповідні методи статистичної обробки, обрала способи візуалізації даних, проаналізувала отримані результати, власноруч написала усі розділи дисертації та сформулювала висновки і практичні рекомендації.

Таким чином, наукові положення, висновки та рекомендації ґрунтуються на одержаних результатах, логічно пов'язані із сутністю роботи, підтверджені результатами статистичної обробки та достатньо аргументовані. Результати дослідження автора впроваджені в лікувальний процес, висвітлені у достатньої кількості опублікованих статей і доповідей на конференціях.

Автореферат повністю відповідає суті, змісту і структурі дисертації, відображає всі основні її положення. Зауважень до його оформлення нема.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.

Принципових зауважень і недоліків щодо прорецензованої дисертаційної роботи немає. По ходу роботи зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки, недостатньо вдалі формулювання, тощо.

Однак вищеназвані недоліки не є суттєвими і не впливають на загальний високий науковий рівень даної роботи.

З метою наукової дискусії хочу задати наступні проблемні питання, що виникли при розгляді дисертаційної роботи Циганик Л.В.:

1. Чому Вами було обрано для вивчення саме такі маркери кісткового ремоделювання, зокрема, рівень вітаміну D, стан остеобластної та остеокластної функцій?

2. Існує багато шкал для оцінки активності і тяжкості СЧВ, чому Ви використовували саме шкали Slicc і Sledai для Вашого дослідження?

3. У чому переваги активного метаболіту вітаміну D перед його нативними формами для профілактики та лікування остеодефіциту?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату чи самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Відповідно до результатів перевірки і аналізу матеріалів дисертаційної роботи ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації не виявлено. Текст наданих матеріалів у дисертаційній роботі є оригінальним, всі цитування (текстові співпадіння), які були виявлені програмою Unichesk, мають посилання в тексті на джерела, внесені до бібліографічного списку.

Повнота викладу основних положень, висновків та рекомендацій

За темою дисертації опубліковано 27 праць, із яких 9 статей у фахових наукових виданнях України, 3 статті у закордонних періодичних виданнях (одна з них – у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus), 15 тез доповідей. В опублікованих працях повністю відображаються матеріали дисертаційного наукового дослідження, його висновки та рекомендації, а кількість робіт засвідчує достатній рівень їх оприлюднення.

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів»

Дисертаційна робота Циганик Лілії Володимирівни ««ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА СТАНУ КІСТОК У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК З УРАЖЕННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ: ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ» є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові вагомі обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують науково-практичну задачу покращення діагностики і лікування хворих на СЧВ з ураженнями внутрішніх органів, і яка має істотне значення для внутрішньої медицини.

Таким чином, за актуальністю, новизною, науковим і практичним значенням, обсягом досліджень дисертаційна робота Циганик Л.В. відповідає вимогам п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри факультетської терапії
Державного вищого навчального закладу
«Ужгородський національний університет»
МОН України, доктор медичних наук, професор


Ганич Т.М.

Підпис проф. Ганича Т.М. засвідчую:

Вчений секретар ДВНЗ «Ужгородський національний університет»





Мельник О.О.