

## **ВІДГУК**

офіційної опонентки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України, докторки медичних наук, професорки **Хухліної Оксани Святославівни** на дисертаційну роботу **Дробінської Наталії Вікторівни** «Ураження кісток у хворих на цироз печінки: частота та характер; особливості патогенезу та клінічних проявів порушення мінеральної щільності кісткової тканини; їх діагностична цінність; прогноз ймовірності порушення структури кісток», подану до Разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.062 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я).

### **Актуальність теми дисертації**

Тема дисертації пов'язана з актуальною на сьогодні проблемою – порушенням структури кісток, що є одним з недостатньо вивчених поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки (ЦП), частота якого з кожним роком у світі зростає.

Найтяжчим проявом порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) є остеопороз. Проте, як відомо, низькоенергетичні переломи можуть виникати не лише у випадку остеопорозу, але й у разі остеопенії, а інколи й за нормальної щільності кісток. Клініцисти часто недооцінюють проблему ураження кісток в процесі обстеження і лікування хворих на ЦП. Діагностика ураження кісток зазвичай потребує дорогих і не завжди доступних лабораторно-інструментальних досліджень.

Упродовж десятиліть науковці світу працюють над розв'язанням цієї проблеми, з'ясуванням етіологічних і патогенетичних механізмів, дослідженням причинно-наслідкових зв'язків і пошуком удосконалених загальнодоступних методів діагностики, профілактики й лікування, що є надважливою економічною і соціальною ланкою в сучасній світовій системі охорони здоров'я.

Серед ключових чинників виникнення переломів виокремлено декілька основних, що їх покладено в основу Інструменту FRAX®, який сьогодні є одним із найдоступніших методів оцінювання ризику десятирічної ймовірності виникнення переломів. Цей метод може застосовуватись як із використанням інформації про МЦКТ, так і лише на основі інформації про пацієнта і його анамнез.

Також виокремлено певні лабораторно-інструментальні дослідження, які внесені у практичні рекомендації щодо менеджменту остеопорозу. Та попри певні світові досягнення у вивченні хвороб кісток, проблему зниження щільності кісткової тканини та виникнення остеопорозних переломів досі не розв'язано. А використання рутинних клінічно-лабораторних методів з метою оцінки стану кісток та застосування української моделі FRAX® у хворих на ЦП в Україні не вивчали зовсім, що й визначає актуальність даного дослідження.

#### **Зв'язок теми роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження виконано на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри, співвиконавицею якої є дисертантка. Тематика науково-дослідної роботи: «Особливості стану гепатобіліарної системи у хворих з ко- та поліморбідними ураженнями внутрішніх органів» (№ державної реєстрації: 0117U001077) та «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0116U004502).

#### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації; їх достовірність**

Дисертаційна робота виконана на високому методологічному рівні та є актуальним завершеним науковим дослідженням. Дробінською Н.В. використані сучасні методи дослідження, набрано та опрацьовано достатню кількість фактичного матеріалу, статистична обробка якого дозволила досягти

мети, згідно з поставленими завданнями, дійти обґрунтованих висновків і розробити практичні рекомендації.

Авторка у рандомізованій спосіб залучила в дослідження 90 хворих на ЦП, які у період між 2016 і 2020 роками були пацієнтами Львівського обласного гепатологічного центру, що на базі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Пацієнти були включеними в дослідження із дотриманням Гельсінкської декларації прав людини та Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину лише після підписання їх добровільної згоди на участь у дослідженні. Дотримання біоетичних принципів підтверджено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького.

Для досягнення мети на основі інформації про стан кісткової тканини, із 72 хворих на ЦП, які мали порушення МЩКТ, сформовано дослідну групу. 46 із них мали остеопенію та склали дослідну групу А і 26 – остеопороз, що увійшли до дослідну групу Б. 18 хворих на ЦП не мали ураження кісток та склали групу порівняння. Результати дослідження структури кісток у хворих на ЦП порівнювали із такими в контрольній групі (20 практично здорових осіб).

У дисертаційній роботі використовувався статистичний аналіз якісних показників на основі таблиць спряженості. Вивчаючи патогенетичні й клінічні особливості ураження кісток у хворих на ЦП за допомогою коефіцієнта асоціації Дж. Юла та коефіцієнта контингенції дисертантка досліджувала наявність стохастичного зв'язку між ознаками, що вивчалися, та проявами порушення структури кісток. Для виявлення достовірної різниці між частотою випадків ознак у кожній із груп застосовано точний критерій Р. Фішера.

Для з'ясування діагностичної цінності виявлених патогенетичних і клінічних маркерів та ймовірного ризику переломів для оцінки порушення структури кісток загалом, та остеопенії й остеопорозу, зокрема, використані не лише показники чутливості й специфічності, але й більш цінні – позитивне та негативне передбачення значення тесту, відношення правдоподібності

позитивного і негативного результатів тесту, що є більш інформативними під час застосування їх у хворих на ЦП. Окрім цього, Дробінською Н. В. визначено посттестову ймовірність порушення структури кісток загалом, та остеопенії й остеопорозу, зокрема, у хворих на ЦП, для визначення якої враховано актуальну поширеність ураження кісток та показники діагностичної цінності виокремлених тестів. Для кращого сприйняття отримані результати продемонстровано за допомогою номограми теореми Баєса, що є сучаснішим аналогом номограми Фагана та дозволяє швидко отримати результат про ймовірність хвороби після застосування тесту.

Перевірка первинної документації встановила повну відповідність та достовірність матеріалів, використаних здобувачкою у дисертаційній роботі. Первинна експертиза на наявність плагіату виявила, що дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить ознак плагіату.

Отже, викладені в дисертації наукові положення, висновки й практичні рекомендації є науково обґрунтованими та достовірними.

#### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів**

У результаті проведеного дослідження Дробінська Н. В. отримала наукові результати, які підкреслили значну поширеність (80,0 %) ураження кісток серед хворих на ЦП, з яких остеопенія складає 51,1 %, а остеопороз – 28,9 %.

Дисертанткою з'ясовано патогенетичні та клінічні особливості ураження кісток у хворих на ЦП, які виявляються не лише змінами певних показників кальцієво-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, але й змінами показників еритрограми і їх констеляціями, змінами окремих лабораторних показників крові, що формують лабораторні синдроми ЦП, та їх констеляціями, а також наявністю окремих клінічних проявів.

Авторка вперше виокремила діагностично цінні патогенетичні й клінічні маркери ураження кісток, які можуть бути виявлені під час рутинного обстеження хворих на ЦП. Більшість маркерів є одновекторними та володіють або високою чутливістю, негативним передбачуваним значенням та відношенням правдоподібності негативного результату тесту, або ж навпаки –

високою специфічністю, позитивним передбачуваним значенням та відношенням правдоподібності позитивного результату тесту. Проте, це не зменшує їх цінності, а лише вказує на те, що маркери можна застосовувати з метою або виключення, або підтвердження ураження кісток взагалі, та остеопенії й остеопорозу, зокрема, у хворих на ЦП. Серед них діагностично цінними для встановлення порушення структури кісток у цілому є високочутливе зниження вмісту в крові ліпопротеїнів високої щільності, високоспецифічна наявність попередніх переломів, середньоспецифічна нормальна маса тіла. Для остеопорозу характерні, зокрема, середньочутливе збільшення активності в крові лужної фосфатази, середньочутлива констеляція «зниження кількості еритроцитів + підвищення стандартного відхилення ширини розподілу еритроцитів за розміром, визначеного у фемтолітрах», високоспецифічна констеляція «зниження кількості еритроцитів + зниження середнього об'єму еритроцита + підвищення стандартного відхилення ширини розподілу еритроцитів за розміром» та її поєднання зі зниженням вмісту гемоглобіну, і/або зниженням гематокриту і/або підвищенням ширини розподілу еритроцитів у відсотках, високоспецифічний одночасний прояв п'яти досліджуваних лабораторних синдромів ЦП, високоспецифічна наявність попередніх переломів, слабкочутлива, але середньоспецифічна нормальна маса тіла. Авторкою встановлено залежність між наростанням тяжкості ураження кісток і наростанням ризику переломів та з'ясовано діагностичну цінність виявленого ризику переломів відповідно до української моделі FRAX® для оцінки структури кісток у хворих на ЦП.

Вперше для прогнозування ймовірності порушення структури кісток у хворих на ЦП запропоновано використовувати інформацію з анамнезу та рутинні клінічно-лабораторні дослідження, зокрема еритрограму й показники крові лабораторних синдромів ЦП, та українську модель інструменту FRAX® для оцінки ризику переломів, застосування яких дасть змогу підтвердити або заперечити остеопенію й остеопороз, та визначити діагностично-лікувальну тактику.

## **Практичне значення отриманих результатів**

Дисертантка обґрунтувала необхідність використання рутинних клінічно-лабораторних досліджень не лише з метою з'ясування функціонального стану печінки, але й для виявлення ураження кісток, та, особливо, остеопорозу у хворих на ЦП.

Важливе практичне значення для клініциста має використаний дисертанткою підхід, що базується на застосуванні діагностично цінних патогенетичних і клінічних маркерів, що мають певні особливості, та оцінці ризику переломів, відповідно до української моделі FRAX®, для визначення посттестової ймовірності проявів ураження кісток з урахуванням актуальної поширеності серед хворих на ЦП. Це дає можливість прогнозувати порушення МЦКТ загалом, та остеопенію, остеопороз, зокрема, за допомогою рутинних методів, що застосовуються під час обстеження хворого на ЦП та на їх основі – визначити тактику курації пацієнта з урахуванням стану його кісток.

Результати наукових досліджень впроваджені у діагностичну роботу та навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології ім. академіка Л. Т.Малої Харківського національного медичного університету, а також в діагностично-лікувальний процес консультативної поліклініки, ревматологічного та гастроентерологічного відділів Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Зроблено 10 актів впровадження.

### **Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій**

За темою дисертації опубліковано 12 робіт. Із них 1 стаття у закордонному виданні, включеному до наукометричної бази Scopus, 6 статей у фахових наукових виданнях України, авторське право на твір; 4 публікації представлені у збірниках матеріалів міжнародних науково-практичних конференцій, на яких обговорювались основні положення дисертаційної роботи.

## Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертаційна робота Дробінської Н.В. на здобуття ступеня доктора філософії побудована за загальноприйнятою схемою та містить вступ, огляд літератури, загальну клінічну характеристику хворих, опис методологічних принципів і методів досліджень, п'ять розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (200 найменувань, із яких 33 кирилицею, 167 – латиницею) та додатки. Матеріал дисертації викладений на 217 сторінках. Робота ілюстрована 26 таблицями і 13 рисунками.

В **анотації** українською та англійською мовами на 14 сторінках тексту авторка стисло виклала основні положення та результати досліджень дисертаційної роботи.

У **вступі** дисертації, що викладений на 6 сторінках, обґрунтовано актуальність та доцільність проведення наукового дослідження. Мета дослідження сформульована чітко. Поставлені завдання є логічними й послідовними. Чітко висвітлено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, наведено інформацію про особистий внесок здобувачки у виконанні дисертаційної роботи.

**Розділ 1** «Епідеміологічні показники та сучасний погляд на особливості патогенезу і клінічні прояви порушення мінеральної щільності кісток у хворих на цироз печінки, їх діагностику та лікування (огляд літератури)» викладений на 19 сторінках і містить 3 структурні підрозділи. У підрозділі 1.1 детально проаналізовано поширеність ураження кісток й остеопорозу, зокрема, як глобальної проблеми сьогодення та висвітлено загальносвітові епідеміологічні показники порушення структури кісткової тканини у хворих на ЦП. Підрозділ 1.2 містить інформацію про сучасні погляди на патогенетичні механізми порушення структури кісток у хворих на ЦП, а підрозділ 1.3 – узагальнює діагностичні підходи до оцінки структурно-функціонального стану кісток та визначення ризику переломів і їх застосування у пацієнтів із ЦП.

Більшість літературних джерел, використаних в розділі 1, опубліковані впродовж останніх 5 років. Зауважень до розділу немає.

**Розділ 2** «Загальна клінічна характеристика фактичного матеріалу, методологічний принцип, методи й методики досліджень» викладений на 21 сторінці та містить 2 підрозділи. У розділі 2 дисертантка наводить характеристику включених у дослідження хворих на ЦП, демонструє дизайн дослідження, описує ключові принципи виконання дослідження, використані діагностичні методи та детально розкриває суть статистичних методів обробки матеріалу. Зауважень до розділу немає.

**Розділ 3** «Частота і характер ураження кісток у хворих на цироз печінки» відображає достовірно частішу поширеність порушення МЦКТ серед хворих на ЦП, ніж серед практично здорових осіб ( $p < 0,01$ ). Частота випадків остеопенії у хворих на ЦП складає 51,11 %, а остеопорозу – 28,89 %. Розділ 3 викладений на 5 сторінках тексту дисертації. Зауважень до розділу немає.

**Розділ 4** «Особливості патогенезу та клінічних проявів порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цироз печінки» містить результати власних наукових досліджень. Інформація викладена на 33 сторінках та охоплює 4 підрозділи. Авторка детально описала патогенетичні зміни показників кальцієво-фосфорного обміну й кісткового метаболізму (підрозділ 4.1), зміни показників еритрограми і їх констеляцій (підрозділ 4.2), зміни показників деяких лабораторних синдромів і констеляцій лабораторних синдромів ЦП (підрозділ 4.3), клінічні особливості ураження кісток у хворих на ЦП (підрозділ 4.4). Зауваження до розділу 4: таблиці, що містяться у підрозділах 4.2 і 4.3, є досить великими та займають більше однієї сторінки, тому їх варто було винести у додатки.

У **розділі 5** «Діагностична цінність патогенетичних і клінічних маркерів ураження кісток у хворих на цироз печінки» Дробінська Н.В. детально аналізує діагностичні характеристики виявлених та описаних у розділі 4 змін показників кальцієво-фосфорного обміну й кісткового метаболізму (підрозділ 5.1), окремих показників еритрограми і їх констеляцій (підрозділ 5.2), деяких



лабораторних синдромів і їх констеляцій (підрозділ 5.3), та клінічних проявів ураження кісток у хворих на ЦП (підрозділ 5.4). В якості діагностично цінних маркерів порушення структури кісток, в тому числі остеопенії й остеопорозу, виокремлено ті, що одночасно підтверджуються обидвома обраними статистичними критеріями – наявністю достовірної різниці ( $p < 0,05$ ) та істотного прямого стохастичного зв'язку (коефіцієнт асоціації Дж. Юла  $\geq 0,50$  і/або коефіцієнт контингенції  $\geq 0,30$ ). Результати розділу 5 опубліковані на 24 сторінках рукопису дисертації. Зауважень немає.

**Розділ 6** «Ризик перелому як найтяжчого прояву ураження кісток: залежність від наростання тяжкості порушення структури кісток, діагностична цінність для використання у хворих на цироз печінки» викладений на 6 сторінках дисертаційної роботи та демонструє зв'язок між тяжкістю ураження кісток у хворих на ЦП і зростанням ступеня ризику виникнення переломів. На основі застосування української моделі оцінки ризику переломів виявлено, що низький ризик найімовірніше є характерним для норми МЦКТ, середній ризик – діагностично цінний маркер остеопенії, а високий ризик переломів – діагностично цінний високоспецифічний маркер остеопорозу. Зауважень до розділу немає.

У **розділі 7** «Прогноз імовірності порушення структури кісток у хворих на цироз печінки» авторка узагальнює виконання всіх попередніх етапів наукового дослідження та, відповідно до стандартного алгоритму обстеження пацієнта, демонструє можливості застосування рутинних методів дослідження для прогнозування ймовірності ураження кісток, та особливо остеопорозу в хворих на ЦП. Результати дослідження вдало проілюстровані за допомогою номограми теорема Баеса. Інформація, викладена у розділі 7, охоплює 16 сторінок тексту дисертації. Зауважень до розділу немає. Рекомендовано у майбутньому видати методичні рекомендації, в яких навести основні показники діагностичної цінності запропонованих маркерів, а також результати посттестової ймовірності ураження кісток з акцентом на остеопороз, які будуть наочним керівництвом для використання клініцистами.

**Аналіз і узагальнення результатів досліджень** містить узагальнену деталізацію та обговорення основних положень дисертаційної роботи, наукової новизни і отриманих результатів, що викладено на 21 сторінці дисертаційної роботи.

**Висновки** дисертаційної роботи є аргументованими та відображають результати проведених досліджень.

**Практичні рекомендації** є новітніми, доцільними до впровадження в клінічну практику.

**Список використаної літератури** складений у порядку використання в тексті та оформлений згідно з чинними бібліографічними вимогами. Авторка посилається на 200 літературних джерел, близько 75% із яких опубліковані впродовж останніх 5 років.

**Додатки** містять перелік наукових праць здобувачки, інформацію про апробацію дисертаційних матеріалів, акти впровадження результатів виконаних досліджень, авторське свідоцтво на твір.

Під час ознайомлення із дисертаційною роботою Дробінської Н.В. **виникло декілька запитань**, на які я прошу дисертантку дати відповідь:

1. Яка практична цінність дослідження показників кальцієво-фосфорного обміну й кісткового метаболізму для хворих на цироз печінки?

2. Хоча Ваше дослідження не передбачало вивчення ефективності патогенетичного лікування ураження кісток, чи можете Ви, на підставі отриманих результатів, обґрунтувати рекомендовану лікувальну тактику остеопорозу у хворих на цироз печінки?

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Дробінської Н. В. «Ураження кісток у хворих на цироз печінки: частота та характер; особливості патогенезу та клінічних проявів порушення мінеральної щільності кісткової тканини; їх діагностична цінність; прогноз ймовірності порушення структури кісток» є самостійною завершеною науковою працею, що містить наукову новизну та вирішує важливі актуальні для клініцистів завдання пошуку рутинних маркерів для діагностики та

прогнозування ураження кісток у хворих на цироз печінки, оцінки ризику виникнення переломів, що уможливить визначення комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження переломів кісток на тлі остеопорозу.

Дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження доктора філософії та скасування рішення Разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р., і Наказу Міністерства освіти і науки № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій». Авторка дисертаційної роботи, Дробінська Наталія Вікторівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю «222 Медицина» галузі знань «22 Охорона здоров'я».

### Офіційна опонентка

завідувачка кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

Буковинського державного медичного університету,

докторка медичних наук, професорка

Оксана ХУХЛІНА

