

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувачки кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук,
професорки Бабінець Лілії Степанівни
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 в Разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.062 при Львівському
національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ
України, створену наказом № 1386-з від 26.04.2023 року для захисту
дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань
«22 Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 Медицина»**

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Актуальність теми дисертації 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» є беззаперечною через високу медико-соціальну та економічну вагомість проблем, які поставила собі за мету вирішити здобувачка: порушення кісткової тканини, а саме, остеопенії та остеопорозу (ОП), а також цирозу печінки (ЦП) як причинного фактору виникнення патологічних змін кісткової системи.

Встановлено, що поширеність ОП серед дорослого населення України становить для жінок 20-39 %, для чоловіків - 9-23 % (залежно від регіону проживання) із високим ризиком виникнення переломів - до 10,7 %. Ці цифри надзвичайно вагомі, оскільки включають і первинний ОП. Зрозуміло, що це вимагає великих економічних витрат для нашої країни, не говорячи про суттєве зниження якості життя пацієнтів із кістковими проблемами.

Актуальною є також проблема ведення пацієнтів із ЦП, який є негативною квінтесенцією та наслідком багаточисленних уражень печінки.

Поширеність ЦП становить 200-300 на 100 тис. населення. Відомо, що ЦП є 12-ю причиною смерті у світі. Захворюваність характеризується географічною варіабельністю, що головним чином залежить від кількості вживаного алкоголю та наявності інфекцій, спричинених гепатотропними вірусами. Крім цих причин виникнення ЦП, треба враховувати інші значимі етіологічні чинники: аутоімунні захворювання; генетичні порушення; інтоксикація організму; хронічний дефіцит білків у раціоні; порушення венозного відтоку крові в органі; хвороби жовчних шляхів у хронічній формі та ін. В економічно розвинених країнах ЦП входить до числа шести основних причин смерті у віці 35-60 років і становить від 14 до 30 випадків на 100 тис. населення. У світі щорічно від вірусного ЦП і гепатоцелюлярної карциноми, що розвивається на тлі носійства вірусу гепатиту, вмирають 40 млн людей.

Складовою значимості теми дисертації Дробінської Н.В. є той факт, що у 30% пацієнтів ЦП довготривало протікає безсимптомно, як і ОП, який «тихо» формується і призводить до серйозних збитків здоров'ю таких пацієнтів та економіці суспільства. Крім того, завдяки прогресу медицини тривалість життя приблизно половини хворих складає близько 7 років, причому за першої (початкової) стадії ЦП тривалість життя близько 50% хворих становить 7-10 років, за другої стадії - приблизно 40% живуть близько 5 років і лише за третьої стадії 10-40% живуть від 1 до 3 років. Це також привертає увагу науковців і практиків до проблематики, яку вирішує у своїй роботі здобувачка. Результати даного дослідження дозволяють позиціонувати дисертацію Дробінської Н.В. як ефективний внесок до предикторної і превентивної медицини.

Дисертація є також внеском до поглибленого наукового вивчення ролі патогенетичних чинників формування ОП при ЦП. Відомо, що при ЦП частота випадків порушення структури кісток, за даними літератури, є досить різною і коливається в межах від 3,00 % до 83,33 %. Кісткова система, механізми її ремоделювання залишаються здебільшого поза увагою гастроентерологів та інтерністів, незважаючи на очевидне ураження кісткової тканини (КТ) при гепатитах, ЦП, панкреатитах, синдромі мальабсорбції тощо. Привертання уваги гастроентерологів до стану КТ при гепатобілярній патології зумовлюють два

важливих фактори: значні успіхи в лікуванні гепатобіліарної патології, що призвело до подовження тривалості життя пацієнтів і поставило питання про його якість; поява нових інформативних неінвазивних методів дослідження мінеральної щільності КТ (МЩКТ), її структури, можливості дослідження активності кісткового обміну. Цими методиками вдало оперує дослідниця.

І хоча різноспрямовані зміни в КТ у хворих із патологією печінки достатньо широко відомі, у дослідженнях останніх років описуються все нові й нові клініко-денситометричні ураження кістки. Загалом, різноманіття порушень структурно-функціонального стану КТ при захворюваннях печінки заведено називати печінковою остеодистрофією, що діагностується у 40-75 % таких хворих. Формування остеопенічного синдрому й ОП при патології печінки є мультифакторним, а патогенетичні механізми цього процесу остаточно не розкриті. Сьогодні спостерігається тенденція до збільшення частоти позапечінкових причин смертності у хворих на ЦП, особливо в похилому віці. Перебіг ЦП супроводжується вагомими порушеннями мінерального обміну, системи кальційрегулюючих гормонів, що створюють передумови дисбалансу процесів ремоделювання КТ та формування як остеопенічного синдрому й ОП, так і остеомалачії. Проблема гепатогенних остеопатій набула особливого значення після широкого впровадження трансплантації печінки, зниження кісткової маси при термінальних стадіях ЦП постає важливою детермінантою перебігу післятрансплантаційного періоду, оскільки розвиток остеопоротичних переломів не тільки ускладнює його перебіг, але й призводить до високої смертності. Тому структурно-функціональний стан КТ до операції визначено як один із факторів ризику ОП й переломів кісток у післяопераційній фазі та водночас важливим фактором відбору пацієнтів до проведення таких втручань.

В останні десятиріччя минулого століття центр уваги перемістився з вивчення остеомалачії при дефіциті вітаміну D на розпізнавання остеопорозу як найчастішого метаболічного захворювання кісток при ЦП. Частота остеомалачії при них перебільшується, а найчастішою реакцією КТ при ЦП є ОП. Остаточно доведено, що остеопенія й остеопороз постають як загальні ускладнення холестатичних захворювань печінки, їх поширеність сягає від 10

до 56 %. ОП і остеопенія, що розвивається при ЦП, відзначаються значною гетерогенністю, оскільки в підґрунті прискорених втрат кісткової маси лежать різні, а інколи протилежні процеси. Так, швидкість втрат, особливості кісткового метаболізму і гормонального стану залежать від функціональної недостатності печінки, ступеня активності процесу і вираженості декомпенсації, а також від етіології ЦП. ЦП постає незалежним фактором розвитку остеопенії і ОП, що дозволяє говорити про існування гепатогенної остеопатії. Дисертація цінна тим, що надає певної структурованості та формує ієрархію впливовості різних чинників даної остеопатії.

Сьогодні в процесі діагностики ураження кісток можуть застосовуватися різні інформативні інструментальні й лабораторні методи дослідження, але більшість методів досить фінансово затратні і не завжди можуть бути виконані. Це спонукає до пошуку нових загальнодоступних, простих у використанні та дешевших методів скринінгу й діагностики уражень кісток, які могли б рутинно використовувати клініцисти. Цікавим є також тезаурус наукових і, що важливо, україномовних термінів і понять, які запроваджують дисертантка під патронатом її наукового керівника проф. Ореста Абрагамовича.

Надзвичайно важливим, на нашу думку, є впровадження у практику формування доказових наукових заключень стохастичної моделі, що являє собою математичну модель, в якій параметри, умови функціонування і характеристики стану об'єкта, що моделюється, представлені, як на перший погляд видається, випадковими величинами і пов'язані стохастичними залежностями, або вихідна інформація також представлена випадковими величинами. Отже, характеристики стану в моделі визначаються не однозначно, а через закони розподілу їх ймовірностей. У даному випадку дослідники моделюють стохастичні процеси в теорії формування остеопенії та ОП при такому багатofакторному захворюванні, як ЦП. Такий підхід дозволив зробити багато цінних для теоретичної і клінічної медицини висновків, що є справжнім успіхом дисертантки та її керівника.

Це дозволило просунутись у процесі отримання відповідей щодо закономірностей і особливостей патогенезу й клінічних проявів ураження кісток у хворих на ЦП, за допомогою яких стало можливим удосконалити діагностику, а відповідно, визначити прогноз ймовірності порушення структури кісток. Це дозволить визначати підстави для прийняття раціонального і ефективного рішення щодо тактики курації пацієнтів із остеопенією та ОП на тлі ЦП.

ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за темами «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), співвиконавцем якої є авторка дисертації.

Робота Дробінської Н.В. виконана на сучасному рівні та є науково обґрунтованою. Авторка виконала глибокий патентно-інформаційний пошук та детально проаналізувала найновішу наукову літературу з проблеми, що вивчається. Для виконання дисертаційного дослідження використано достатній обсяг клінічного матеріалу, що базується на інформації про результати клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень 90 хворих на ЦП, 72 з яких мали порушення структури кісток (46 хворих – остеопенію, 26 – ОП), а 18 – МЩКТ в межах норми. На основі інформації про стан кісток обстежених хворих сформовано дослідні групи та групу порівняння. Усі пацієнти з ЦП залучені в дослідження у рандомізований спосіб після ушпиталення в Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (2016–2020 рр.) та підписання добровільної згоди на участь у дослідженні. Встановлення діагнозів відбувалося на основі засад доказової медицини.

Окрім звичних клінічно-лабораторних й інструментальних досліджень, додатково досліджували показники кальцієво-фосфорного обміну (вміст загального кальцію, йонізованого кальцію, фосфору), кальцій-залежні показники (вміст загального вітаміну D (25-ОН-вітаміну D) і паратгормону) та показники кісткового метаболізму (остеокальцин, P1NP (маркери формування кістки) і β -cross Laps (маркер резорбції кістки), що сьогодні є одними з основних показників оцінки функції кісток та є рекомендованими для обрання лікування і контролю його ефективності.

Також користувались україномовною версією онлайн-опитувальника для оцінки ризику перелому (Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), а отримане відсоткове значення відповідно до української моделі FRAX® (Поворознюк В. В. зі співавторами, 2019) було підставою для віднесення пацієнта до категорії високого, середнього або низького ризику виникнення перелому, а також обрання діагностичної і лікувальної тактики щодо пацієнта із ЦП.

Статистичне опрацювання результатів дослідження використані дисертанткою грамотно, відповідно до сучасних вимог і дозволяють стверджувати про їх достовірність. Сформульовані в дисертації висновки й практичні рекомендації випливають із отриманих результатів досліджень, є логічними і обґрунтованими.

Висновки та практичні рекомендації достойно представлені в опублікованих за участю Дробінської Н. В. 12 друкованих працях, що підтверджують винесені в дисертацію результати наукових досліджень. Серед них 6 статей у фахових наукових виданнях України, одна стаття у закордонному виданні, включеному до наукометричної бази Scopus, одне авторське свідоцтво на твір, одна стаття та 3 тез доповідей у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій.

НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Отримані результати дисертаційної роботи несуть у собі цілу низку вагомих доповнень наукових даних і новаторських висновків, які свідчать про теоретичну та практичну цінність даних рукопису.

У дисертаційній роботі вперше з'ясовано особливості патогенезу й клінічних проявів порушення кісток у хворих на ЦП, які підтверджуються наявністю істотного зв'язку між проявами ураження кісток і певними показниками кальцієво-фосфорного обміну та кісткового метаболізму; окремими змінами показників еритрограми й їх констеляціями; лабораторними синдромами ЦП, показниками, що їх утворюють, та їхніми констеляціями, а також певними клінічними проявами.

Авторка дисертації Дробінська Н.В. виявила рутинні і прості, що не потребують додаткових затрат, діагностично цінні маркери, а також визначила прогноз ймовірності порушення структури кісток у хворих на ЦП після їхньої імплементації у діагностичну практику. Прогностично цінними для виявлення остеопорозу є наявність попередніх переломів у анамнезі, констеляція показників еритрограми « $\downarrow\text{RBC} + \downarrow\text{MCV} + \uparrow\text{RDWS}$ » (« \downarrow кількості еритроцитів + \downarrow середнього об'єму еритроцита + \uparrow стандартного відхилення еритроцитів у фемтолітрах»), що може поєднуватися зі $\downarrow\text{HGB}$ (\downarrow гемоглобіну), і/або $\downarrow\text{HCT}$ і/або $\uparrow\text{RDWC}$ (\downarrow гематокриту і/або \uparrow ширини розподілу еритроцитів у відсотках), або наявність одночасного прояву п'яти лабораторних синдромів ЦП. Виявлення у хворого нормальної маси тіла чи $\downarrow\text{ЛПВЩ}$ найімовірніше вказуватиме на порушення структури кісток, а їх відсутність, як і відсутність констеляції « $\downarrow\text{RBC} + \uparrow\text{RDWS}$ » (« \downarrow кількості еритроцитів + \uparrow стандартного відхилення еритроцитів у фемтолітрах» чи $\uparrow\text{ЛФ}$, будуть цінними маркерами для прогнозування відсутності ОП.

Дробінською Н. В. вперше застосовано українську модель FRAX® (2019 р.) у хворих на ЦП, за допомогою якої виявлено зростання ризику перелому із зростанням тяжкості ураження кісток, а також встановлено її діагностичну цінність для оцінки КТ навіть без застосування інформації про МЩКТ.

На основі встановленої діагностичної цінності визначила прогноз ймовірності ураження кісток: виявлення у хворого на ЦП згідно з українською моделлю FRAХ® низького ризику переломів є цінним для виключення порушення структури кісток, середнього ризику – для прогнозування остеопенії, високого ризику – для ОП, що уможливить обґрунтоване призначення патогенетичного лікування.

НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Отримані результати, положення та висновки ґрунтуються на чіткому формулюванні мети і завдань дослідження, ретельному відборі та обстеженні учасників дослідження, використанні сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічні, біохімічні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні), застосуванні відповідних статистичних методів обробки інформації, що дало змогу проаналізувати отримані дані та зробити науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Отже, дисертаційна робота виконана на високому методичному та технічному рівні, в ході аналізу якої не виникало сумнівів щодо валідності та обґрунтованості основних наукових положень.

ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

У ході виконання дисертаційної роботи Дробінською Н.В. було вирішено всі поставлені завдання наукової праці та належним чином обрано методологію дослідження, що дало змогу отримати відповідні результати дослідження та сформулювати висновки та практичні рекомендації. У процесі виконання дисертаційного дослідження авторка оволоділа необхідними методиками лабораторно-інструментальних досліджень, при роботі з якими чітко дотримувалася існуючих стандартів.

Проаналізувавши дисертаційну роботу Дробінської Н. В., встановили відповідність результатів дослідження завданням та меті роботи, у ході

виконання якої дисертантка виявила глибоке розуміння основних принципів наукової роботи і здатність до аналізу отриманих результатів, що є невід'ємними характеристиками самостійного науковця, який претендує на присудження ступеня доктора філософії.

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані наукові результати у ході вирішення поставленої мети та завдань дослідження свідчать про те, що авторкою доповнено дані щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу ЦП, які впливали на формування остеодефіциту, що дає можливість більш детально пояснити існуючі дані щодо механізмів розвитку остеопенії, ОП та остеомалаяції та встановити прогностичне значення клінічних, лабораторних та інструментальних параметрів ЦП на формування остеодефіциту із ризиком розвитку переломів кісток.

Цінним із практичної точки зору є можливість застосування запропонованих Н.В. Дробінською рутинних методів діагностики для виявлення порушення структури кісток, а особливо ОП при ЦП.

Важливе клінічне значення має можливість застосування інструменту FRAX® лікарем будь-якої ланки надання медичної допомоги хворому на ЦП, що дозволить оцінити ризик переломів і, використавши українську модель, оцінки ризику переломів – встановити низький, середній або високий ризик переломів для визначення ефективної та раціональної тактики ведення пацієнта.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» на базі гастроентерологічного і ревматологічного відділів та консультативної поліклініки лікарні, що підтверджують 8 актів впровадження. Також зроблено 2 акти впровадження у навчальний процес студентів клінічних кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Харківського національного медичного університету.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертація написана українською мовою за класичною структурою та побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. Дисертація викладена на 217 сторінках комп'ютерного набору, з яких 154 сторінки займає основний зміст, і складається зі вступу, огляду літератури, загальної клінічної характеристики хворих, опису методологічних принципів і методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (200 найменувань, із яких 33 кирилицею, 167 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 26 таблицями і 13 рисунками.

Анотація дисертаційного дослідження, викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертації, що вдало демонструє цінність і сутність наукового дослідження, елементи наукової новизни і практичної значущості.

У **вступі** чітко та лаконічно висвітлені актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, а також зазначено про особистий внесок науковця та інформацію про гідну апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних та міжнародних науково-практичних заходах, висвітлено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувачки, результати апробації та публікації за темою дисертації, а також обсяг і структуру дисертації.

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» містить огляд літератури, який детально обґрунтовує необхідність виконання дослідження і відповідає дизайну дисертаційної роботи. Для його написання авторка використала сучасні наукові публікації, більшість із яких англійською мовою і в основному опубліковані впродовж останніх 5 років. Розділ містить свіжі наукові дані щодо епідеміологічних показників ураження кісток як глобальної проблеми та їх особливості у хворих на цироз печінки; сучасний погляд на

патогенетичні механізми виникнення порушення МЦКТ та його клінічних проявів у хворих на ЦП; актуальні алгоритми діагностики ураження кісток, зокрема остеопенії й ОП, їх особливості у хворих на ЦП. Контент розділу свідчить про високий інтелектуальний рівень дисертантки і вміння оперувати науковими даними.

Розділ 2. «Загальна клінічна характеристика фактичного матеріалу, методологічний принцип, методи й методики досліджень» структурований на два підрозділи, у першому з яких висвітлюється інформація про загальну клінічну характеристику хворих, а в другому - наводиться методологічний принцип і детально описуються використані методи й методики дослідження. Для кращого сприйняття у розділі 2 міститься вісім таблиць і один рисунок. Розділ написаний ретельно і засвідчує, що обраний методологічний підхід, вибір методів і методик є підставою для отримання дисертанткою інформації, необхідної для успішного вирішення поставлених завдань, що дало змогу досягнути поставленої мети.

Розділи 3–7 містять результати власних наукових досліджень, чітко структуровані і завершуються короткими резюме, в яких ретельно і без абревіатур викладені основні положення для легшого розуміння вагомості виконаного дослідження. Кожен наступний розділ є логічним продовженням наукових досліджень, висвітлених у попередніх розділах.

Розділ 3. «Частота і характер ураження кісток у хворих на цироз печінки» містить дані про встановлену авторкою частоту і характер порушення структури кісток у хворих на ЦП. Здобувачка встановила, що порушення структури кісток частіше трапляються серед хворих на ЦП ($p < 0,010$), ніж серед практично практично здорових. Поширеність порушення МЦКТ серед хворих на ЦП становить 80,00 %. Остеопенія при цьому є характерною для 51,11 % хворих, а ОП – для 28,89 %.

Розділ 4. «Особливості патогенезу та клінічних проявів порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ЦП» є надзвичайно науково значимим. Він містить основні заключення, які фіналізували проведене

дослідження щодо особливостей кальцієво-фосфорного обміну і кісткового метаболізму у хворих на ЦП з ураженням кісток, особливостей змін показників еритрограми та їх констеляцій, змін показників важливих лабораторних синдромів та їх констеляцій і клінічних проявів порушення МЦКТ при ЦП.

Дробінська Н.В. прийшла до висновку, що ураження кісток при ЦП мають певні особливості патогенезу та клінічних проявів, що підтверджуються наявністю достовірної різниці ($p < 0,05$) або/та істотного стохастичного зв'язку з ознакою. Порушення структури кісток загалом характеризуються дефіцитом вітаміну D, зменшенням вмісту остеокальцину, збільшенням вмісту N-термінального пропептиду проколагену I типу в сироватці крові, тимолової проби, зменшенням ліпопротеїдів високої щільності, констеляціями, що містять мезенхімально-запальний синдром і синдромом дисліпідемії, які можуть доповнюватися цитолізним, або/і гепатоцелюлярною недостатністю, або/і холестаазним синдромами, одночасним проявом п'яти лабораторних синдромів ЦП.

Розділ 5. «Діагностична цінність патогенетичних і клінічних маркерів ураження кісток у хворих на ЦП» містить отримані дослідницею діагностичні характеристики показників кальцієво-фосфорного обміну й кісткового метаболізму у процесі оцінки порушення структури кісток при ЦП, діагностичні характеристики змін показників еритрограми та їх констеляцій, змін показників основних лабораторних синдромів та їхніх констеляцій, клінічних маркерів ураження кісток. Все це проведено із застосуванням солідних сучасних методів статистичної обробки, яка складає сильну сторону даної роботи. Авторка, зокрема, встановила, що для остеопенії діагностично цінним є високочутливе зменшення ліпопротеїдів високої щільності, а діагностично цінним маркером ОП є середньочутлива констеляція «зменшення кількості еритроцитів + збільшення стандартного відхилення ширини розподілу еритроцитів у фемтолітрах», високоспецифічна констеляція «зменшення кількості еритроцитів + зменшення середнього об'єму еритроцита + збільшення стандартного відхилення ширини розподілу еритроцитів у фемтолітрах», що може поєднуватися зі зменшенням вмісту гемоглобіну, і/або

гематокриту і/або збільшенням ширини розподілу еритроцитів у відсотках, утворюючи максимальну констеляцію «зменшення кількості еритроцитів + зменшення вмісту гемоглобіну + зменшення гематокриту + зменшення середнього об'єму еритроцита + збільшення ширини розподілу еритроцитів у відсотках + збільшення стандартного відхилення ширини розподілу еритроцитів у 129 фемтолітрах», середньочутливе збільшення значень лужної фосфатази, високочутливе зменшення ліпопротеїдів високої щільності, високоспецифічний одночасний прояв п'яти досліджуваних лабораторних синдромів цирозу печінки.

Розділ 6. «Ризик перелому як найтяжчого прояву ураження кісток: залежність від наростання тяжкості порушення структури кісток, діагностична цінність для використання у хворих на ЦП» присвячений оцінці ризику переломів, які є найтяжчим проявом ураження кісток, і з'ясуванню діагностичної цінності для використання у хворих на ЦП, що базується на українській моделі Інструменту FRAX® (2019 р.). Було встановлено, що із наростанням тяжкості ураження кісток у хворих на ЦП зростає ризик виникнення переломів як найтяжчого порушення КТ ($p < 0,001$). Низький ризик переломів найчастіше трапляється у хворих на ЦП без порушення КТ ($p \leq 0,005$) та найімовірніше є характерним для МЦКТ в межах норми. Середній ризик переломів найчастіше характерний при остеопенії та є діагностично цінним середньочутливим її маркером. Високий ризик переломів найчастіше фіксується у хворих на ЦП з ОП та є діагностично цінним високоспецифічним його маркером.

Розділ 7. «Прогноз імовірності порушення структури кісток у хворих на ЦП» викладає інформацію про застосування виявлених та описаних у попередніх розділах діагностично цінних маркерів ураження кісток у хворих на ЦП з метою прогнозування у них порушення КТ і ОП.

За допомогою ґрунтовних статистичних розрахунків авторка дійшла висновку, що визначивши відповідно до української моделі оцінки ризику переломів певний його ступінь, що прямо залежить від наростання тяжкості,

можна не лише з певною ймовірністю спрогнозувати певне порушення структури кісток, але й обрати тактику ведення хворого на ЦП. Так, якщо за FRAX® у хворого на ЦП зафіксовано низький ризик перелому, то ймовірність ОП зменшиться із 28,89 до 3,40 % і буде дуже малою. За відсутності низького ризику перелому з імовірністю 86,84 % можна прогнозувати відсутність порушення КТ без потреби в додатковому обстеженні і призначенні лікування. При виявленні середнього ризику перелому - необхідне дообстеження стану кісток, ймовірність остеопенії буде більшою, ніж до проведення тесту (з 51,11 % збільшиться до 62,71 %). Виявлення високого ризику перелому збільшить імовірність ОП з 28,89 до 71,68 % і спонукатиме призначити патогенетичне лікування ОП навіть без додаткового дослідження КТ.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» дисертантка, використовуючи широкий спектр сучасної літератури, детально проаналізувала та порівняла власні результати із результатами інших наукових досліджень, дала обґрунтовану характеристику застосованого підходу до виконання дослідження та узагальнила всі ключові моменти виконаної дисертаційної роботи.

Висновки дисертації органічно впливають із матеріалів дослідження, чіткі та логічні за характером побудови й абсолютно адекватно віддзеркалюють його результати, є такими, що мають об'єктивне підґрунтя і носять елементи новизни, а також мають практичну значущість для галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». **Практичні рекомендації** сформульовані чітко й лаконічно, є науково обґрунтованими і мають важливе практичне значення для використання клініцистами.

Більшість використаних у дисертаційній роботі **літературних джерел** є сучасними, що підкреслює актуальність проблеми, що вивчалася.

У **додатках** наведено сканкопії актів упровадження результатів дисертаційного дослідження у навчальний процес кафедр державних закладів вищої освіти України та практичну охорону здоров'я.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Остеопороз – мультидисциплінарна проблема сьогодення» (Львів, 2022), III міжнародній науково-практичній конференції «An integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary» (Вінниця–Відень, 2022), I міжнародній науково-практичній конференції «Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences» (Кембридж–Вінниця, 2021), міжнародній науково-практичній конференції «Paragraphs in medicine» (Люблін, 2017).

ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

Наукова робота виконана якісно та є цікавою з наукової і практичної точки зору. Матеріал викладений логічно та послідовно. У тексті зустрічаються окремі речення, які є надто об'ємні, що в деяких ситуаціях дещо утруднює сприйняття матеріалу. Зауважень принципового характеру щодо представленої дисертації немає. Однак під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації виникло непринципове зауваження: у списку використаних джерел у кількості 200 найменувань суттєво переважають закордонні джерела (167 латиницею і лише 33 - кирилицею), хоча вітчизняних наукових публікацій за проблематикою дисертації також є значна кількість. Однак необхідно підкреслити, що наведені зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, не знижують значної наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки авторки не підлягають сумніву.

У контексті наукової дискусії до авторки є наступні запитання:

1. Чому під час дослідження патогенетичних особливостей зміни структури кісток для оцінки їх остеобластної функції, окрім перелічених остеокальцину іа N-термінального пропептиду проколагену I типу, Ви обрали загальну лужну фосфатазу, а не кістковоспецифічну фракцію лужної фосфатази?

2. Чи є в літературі інформація про зв'язок показників еритрограми з остеопенією й остеопорозом?

3. Яка Ваша думка з приводу можливості трактування в якості маркера остеопорозу у хворих на ЦП саме мікроцитарну анемію, а не перелічені Вами констеляції змін показників еритрограми?

ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

За результатами проведення первинної експертизи на наявність ознак плагіату та порушень норм і принципів академічної доброчесності, у дисертації 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» із використанням програмного забезпечення «Antiplagiarism», комісією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького було засвідчено високу унікальність текстових даних – 95,5%, що доводить відсутність фактів академічного плагіату дисертаційній роботі щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертація здобувачки 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», подана на здобуття науковою ступеня доктора філософії в галузі знань «22 Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 Медицина», та публікації, використані для представлення наукових результатів роботи, не містять ознак плагіату та самоплагіату, що засвідчує довідка про проведення первинної експертизи на наявність плагіату. Запозичень авторських ідей і конфлікту інтересів немає. Фабрикації та фальсифікації результатів дослідження, використаних у роботі не виявлено, що також засвідчено довідкою про перевірку первинної документації дисертаційної роботи. Фактичний матеріал опрацьований за допомогою

коректних статистичних методик. Під час виконання дослідження дотримані біоетичні норми, підтверджені Комісією з біоетики.

Дисертація є завершеним актуальним, самостійно виконаним науковим дослідженням, що висвітлює нові науково обґрунтовані результати про особливості патогенезу й клінічних проявів ураження кісток у хворих на ЦП, можливість застосування нових, простих у використанні та доступних методів діагностики порушення структури кісток, і особливо остеопорозу, визначення ризику переломів та на основі отриманих результатів – додаткового обстеження стану кісток або ж швидкого призначення патогенетичних лікарських засобів у комплексному лікуванні хворого на ЦП.

Дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження доктора філософії та скасування рішення Разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження доктора філософії» (Постанова Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р.), тому її виконавиця Дробінська Наталія Вікторівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань «22 Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри
терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Лілія БАБІНЕЦЬ

Особистий підпис

завідувачка

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

