

ВІДГУК
офіційного опонента доктора медичних наук,
професора Григор'євої Наталії Вікторівни на дисертаційну роботу
Марциняка Степана Михайловича на тему: «Комплексне ортопедичне
лікування хворих на вітамін-Д-залежний та вітамін-Д-резистентний рахіт»,
подану до захисту у Спеціалізовану вчену раду Д 26.606.01 при
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» на здобуття наукового
ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія

Актуальність дисертації та зв'язок з державними науковими програмами.

Тема дисертаційної роботи, що представлена на здобуття доктора медичних наук, торкається однієї з поширеної, проте до сьогодні недостатньо вивченої групи захворювань, які пов'язані з порушенням метаболізму вітаміну D. Більшість існуючих у доступній науковій літературі публікацій присвячені вітамін-Д-дефіцитному рахіту, проте існує ціла низка захворювань, які називають рахітоподібними. Ці захворювання за своїми клінічними проявами схожі до вітамін-Д-дефіцитного рахіту, проте мають особливості патогенезу й перебігу, які ускладнюють їх своєчасну діагностику та лікування. На сьогодні описано вже більш як 30 самостійних нозологічних форм рахітоподібних захворювань, більшість з них є спадковими із загальною частотою, за даними різних дослідників, 1 випадок на 12-20 тисяч дітей. У зв'язку з розвитком сучасної науки, використанням нових методів генетичного та лабораторного дослідження в останні роки з'явилась можливість належної диференційної діагностики цих захворювань у загальній групі, що потребує вимагає створення нових підходів до консервативного та оперативного лікування хворих.

Серед низки захворювань, пов'язаних з порушенням метаболізму вітаміну D, найбільше практичне значення мають вітамін-Д-залежний та вітамін-Д-резистентний рахіт у зв'язку з їх найбільшою поширеністю. Оскільки ці захворювання є в переважній більшості генетично-зумовленими й маніфестують у дитячому віці, порушуючи метаболізм кісткової тканини вони призводять до порушень росту та розвитку дітей, а також до проблем з їх соціальною адаптацією.

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, до цього часу лікування рахітоподібних станів у дітей не враховує темпів кісткового моделювання, які відрізняються при різних нозологіях в рамках загальної групи. Оперативні тактики лікування часто спрямовані лише на виправлення багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок, не враховуючи прогресуючі зміни при рості дитини та збереженні причин, що ведуть до виникнення цих деформацій. Призначення остеотомій без належного консервативного супроводу в лікуванні даної патології призводить часто до незадовільних результатів і необхідності повторних оперативних втручань.

На даний час потребує детального аналізу сам перебіг вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту залежно від віку, статі, темпів кісткового моделювання й систематизація їх клініко-рентгенологічних проявів, а також розробка комплексних підходів до лікування хворих з ортопедичними проявами при рахітоподібних захворюваннях шляхом розробки й аналізу системи консервативного та оперативного лікування.

У зв'язку з цим тема представленої дисертаційної роботи є надзвичайно актуальну та своєчасною.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними та галузевими науковими програмами. Рецензована дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» «Вивчити структурно-функціональний стан та метаболізм кісткової тканини, розробити систему медикаментозної корекції та хірургічного лікування ортопедичних проявів у хворих на спадкові нефропатії» (2013-2015 рр., № держреєстрації 0112U005899).

Новизна й практичне значення дослідження та одержаних результатів.

У рецензованій дисертаційній роботі представлено науково-теоретичне узагальнення та вирішення важливої проблеми сучасної травматології та ортопедії – розробка нових підходів до діагностики й лікування дітей з ортопедичними проявами рахітоподібних захворювань (D-залежний та D-резистентний рахіт) шляхом вивчення клініко-рентгенологічних особливостей захворювань, їх систематизації, дослідження процесів метаболізму кісткової тканини й аналізу результатів консервативного та оперативного лікування.

У роботі представлено новий комплексний погляд на шляхи лікування дітей з ортопедичними проявами рахітоподібних захворювань залежно від нозології, ступеня вираженості деформацій, віку дітей та їх антропометричних характеристик, а також вираженості порушень темпів кісткового моделювання. Автором вперше проаналізовано й систематизовано знання щодо змін низки біохімічних маркерів кісткового ремоделювання, а саме маркерів формування кісткової тканини (пропептиду колагену 1 типу (P1NP), остеокальцину), маркерів кісткової резорбції (С-термінального телопептиду колагену I типу (β -CTx)), показників кальцій-фосфорного обміну (кальцій (загальний та іонізований) та фосфор крові та сечі), рівня гормонів, які беруть участь у метаболізмі кісткової тканини (паратгормон), а також рівня вітаміну D та його метаболітів (кальцидіолу (25(OH)D та кальцитріолу (25(OH)₂D₃)) при D-залежному та D-резистентному рахіті. Вищезазначений аналіз проведено з урахуванням генетичних особливостей пацієнтів завдяки проведеним генетичним дослідженням щодо вивчення порушень рецепції до вітаміну-D та колагену I

типу (VDR (vitamin D receptor), COL1 (collagen type I)). Отримані дисертантом знання поглибили уявлення про вкрай важливі ланки патогенезу даних захворювань і дали можливість обґрунтувати вірне консервативне лікування хворих.

Теоретична значущість роботи полягає у встановленні порушень співвідношень між метаболітами вітаміну D (кальцидіол і кальцитріол), які, очевидно, можна трактувати як діагностичну та диференційно-діагностичну ознаку при виявленні вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту (при вітамін-D-залежному рахіті 1 типу співвідношення кальцидіолу до кальцитріолу складає 1:2; при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу – 1:4,3; при вітамін-D-резистентному рахіті – 1:1,1, тоді як у здорових дітей це співвідношення складає 1:1,34-1,37). Слід відмітити, що автором вперше встановлено, що порушення рецепторної функції при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу не є повною, і в процесі патогенетично обґрунтованої консервативної терапії протягом 1,5-2 років відбувається повне відновлення їх функції, про що свідчить нормалізація рівня та співвідношень метаболітів вітаміну-D у сироватці крові.

Дисертантом вперше на підставі вивчення порушень кісткового обміну запропоновано новий підхід до патогенетично спрямованого медикаментозного лікування ортопедичних проявів D-залежного та D-резистентного рахіту. На основі цілої низки проведених досліджень і систематизації отриманих даних доведено, що запропонована консервативна терапія нормалізує баланс темпів кісткового моделювання, що відображають біохімічні маркери кісткового обміну, що, в свою чергу, позитивно впливає на ортопедичний стан пацієнтів. Рациональний патогенетичний підхід до лікування хворих з рахітоподібними захворюваннями дозволив у 88,6 % випадків відмовитись від оперативного лікування деформацій нижніх кінцівок без втрати лікувального ефекту при вітамін-D-залежному рахіті.

Представлена дисертаційна робота є чи не однією з перших клінічних досліджень, у якій продемонстровано, що незважаючи на схожість і неспецифічність клінічних ознак рахітичного процесу в більшості випадків, є специфічні диференційні клініко-рентгенологічні прояви у хворих з різними видами. Так, якщо для вітамін-D-залежного рахіту 1 типу характерно сплющення потиличної ділянки голови, то для вітамін-D-залежного рахіту 2 типу – раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізів. Урахування цих ознак при діагностиці рахітоподібних захворювань дозволить забезпечити раннє виявлення захворювань та їх своєчасне лікування.

Слід відмітити, проведений автором аналіз наслідків оперативного лікування рахітоподібних захворювань і використання новітніх підходів до лікування ортопедичних проявів D-залежного та D-резистентного рахіту дав змогу розробити й запропонувати для використання в клінічну практику нових підходів до різних типів операцій, які в подальшому

дали добре й задовільні результати в лікуванні багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок (кількість рецидивів багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-резистентному рахіті зменшено до 16,6% порівняно з даними літературних джерел (29%)). Аналіз тактики оперативного лікування хворих з рахітоподібними захворюваннями дозволив обґрунтувати й підтвердити, що для лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок слід використовувати багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом армівним блокуючим інтрамедулярним стержнем (після закриття зон росту) чи ростучим інтрамедулярним стержнем (при збереженій зоні росту), тоді як використання накладних пластин (зокрема, з кутовою стабільністю) доцільне лише при потребі фіксації однорівневої корекційної остеотомії.

Автором рецензованої роботи уточнено покази до застосування малоінвазивних методів лікування, контролюваного закриття зон росту при ранніх, що не піддаються консервативному лікуванню, деформаціях епіметафізарних ділянок навколо колінного суглоба, а саме: застосування восьмиподібних пластин для «керованого росту» з метою виправлення одноплощинної деформації в процесі функціонування росткової зони у пацієнтів віком до 5 років.

Практична цінність отриманих результатів полягає в тому, що на основі власних даних встановлено, що для пацієнтів з вітамін-D-залежним рахітом характерна не тільки варусна деформація стегон та гомілок, яка діагностується у 86,7 % хворих, але й валгусна деформація (13,3 %) та антекурація стегна та гомілки (13,3 %). Визначені диференційно значущі клініко-рентгенологічні прояви вітамін-D-резистентного та вітамін-D-залежному рахіту (вітамін-D-залежний рахіт 1 типу: сплющення потиличної ділянки, 2 типу: раннє закриття великого тім'ячка і кісткові виступи метафізу).

Проведений комплексний аналіз біохімічних показників кісткового ремоделювання, показників кальцій-фосфорного обміну, рівня паратормону, метаболітів вітаміну D, а також генетичних маркерів порушення рецепції до вітаміну-D та колагену 1 типу (VDR та COL1) у хворих з вітамін-D-залежним і вітамін-D-резистентним рахітом встановив їх інформативність у диференціально-діагностичному пошуку, виборі патогенетичної терапії залежно від типу захворювання й доцільність використання для контролю нормалізації показників кісткового обміну й моніторингу ефективності й безпечності консервативного лікування ортопедичних проявів.

Автором розроблені конкретні рекомендації щодо використання біохімічних показників кісткового ремоделювання в оцінці змін при рахітоподібних станах й виборі тактики лікування. Запропоновані підходи дозволяє в 88,6 % випадках відмовитись від оперативного лікування деформацій нижніх кінцівок при вітамін-D-залежному рахіті без

втрати лікувального ефекту, а також нормалізувати процеси зрошення після багаторівневих остеотомій у загально відомі терміни консолідації у пацієнтів з Д-резистентним рахітом.

Особливої уваги заслуговує науково обґрунтоване уточнення показів до застосування як нових, так і удосконалених сучасних методик оперативного лікування багатоплощинних деформацій нижніх кінцівок залежно від закриття зон росту (багаторівневі остеотомії з металоостеосинтезом блокуючим інtramедулярним стержнем чи ростучим інtramедулярним стержнем), а також обґрунтування доцільності використання накладних пластин (зокрема, з кутовою стабільністю) та використання малоінвазивних методів лікування початкових деформацій епіметафізарних ділянок навколо колінного суглоба при рахітичних деформаціях, що не піддаються консервативному лікуванню.

Систематизація цілої низки проведених досліджень відображенна в розроблених дисертантом нових діагностичних і лікувальних алгоритмах ведення хворих з вітамін-Д-залежним і вітамін-Д-резистентним рахітом, апробованих та вже впроваджених у високоспеціалізованих ортопедичних клініках України.

Високий рівень роботи й безперечну новизну отриманих результатів безперечно засвідчують отримані автором два патенти на винаходи щодо способів лікування дітей з вищезазначеними захворюваннями.

Ступінь обґрунтованості основних наукових досліджень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, їх достовірність.

Вивчення матеріалів поданої до захисту дисертації Марциняка С. М. та опублікованих за її темою робіт дає підставу стверджувати, що висновки й практичні рекомендації дослідження базуються на достатній і репрезентативній вибірці обстежених дітей та адекватному фактичному матеріалі. Достовірність отриманих результатів базується на різноплановому (клініко-рентгенологічному, біохімічному, генетичному, інструментальному) обстеженні достатньої кількості пацієнтів (236 хворих з різними типами рахітоподібних захворювань віком від 8 місяців до 26 років (хлопчиків – 142, дівчат – 94)), які отримували лікування в підрозділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (Київ) за період з 2008 до 2019 рр. Рентгенологічне дослідження проведено у 50 хворих, лабораторні показники крові та сечі вивчено у 167 пацієнтів, аналіз тактики оперативних втручань проведено на основі 229 оперативних втручань у 67 осіб ортопедичною патологією при рахітоподібних захворюваннях.

Для досягнення поставленої мети автор використав сучасні й різноманітні методи дослідження: клінічні, рентгенологічні, біохімічні, генетичні, інструментальні й статистичні

з використанням методів описової статистики, однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, кореляційного аналізу Пірсона, таблиць крос-табуляції.

Дослідження має ґрутовну методичну основу відповідно до поставлених у роботі меті та завданням. Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, викладених у дисертаційній роботі та авторефераті, обґрунтовано систематично проведеним аналізом отриманих результатів та комплексом різнонаправлених підходів, тому не викликає будь-яких сумнівів та заперечень. Кожен з розділів дисертаційної роботи завершується висновком, що стисло відображає його основні отримані положення розділу.

Апробація результатів роботи, повнота викладених наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях.

За результатами дослідження опубліковано 22 статті у фахових наукових виданнях, які рекомендовані ДАК України, крім того – 7 закордонних статей, понад 10 тез у матеріалах з'їздів та конференцій. Отримано 2 патенти України. Публікації відображають суть роботи, представляють результати дослідження згідно висунутим завданням.

Результати роботи обговорювались на 30 репрезентативних науково-практических форумах в Україні та 8 за кордоном.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Робота побудована згідно до вимог до дисертаційних робіт, що визначені щодо її структури та правил оформлення. Дисертаційна робота Марциняка С. М. написана за традиційною схемою і викладена на 294 сторінках машинописного тексту з додатками. Робота складається із анотації, вступу, 6 розділів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних літературних джерел містить 315 посилань на літературні джерела, з яких 29 – кирилицею, 286 – латиною. Робота добре ілюстрована (125 рисунками і 27 таблицями), які в повній мірі відображають статистичні дані узагальненого матеріалу.

У *вступі* дисертант описує актуальність теми дослідження й обґрунтovує її вибір. Також даний розділ містить інформацію щодо зв'язку роботи з науково-дослідною роботою «Інституту травматології та ортопедії НАМН України», у рамках якої дана дисертаційна робота виконувалась, а також містить чітко сформульовану мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, його наукову новизну й практичну значущість, а також особистий внесок здобувача.

Мета дослідження полягає в розробці нових підходів до діагностики й лікування хворих з ортопедичними проявами рахітоподібних захворювань (D-залежний та D-резистентний рахіт) шляхом вивчення клініко-рентгенологічних особливостей захворювання,

їх систематизації, дослідження процесів метаболізму кісткової тканини, аналізу результатів консервативного та оперативного лікування. Відповідно до мети автор сформулював 8 завдань, які визначені вірно та повністю віддзеркалюють теоретичне спрямування та практичне вирішення роботи.

Аналіз даного розділу свідчить про те, що наукова новизна й практичне значення одержаних результатів містять чіткі й конкретні підтвердження отриманих автором вперше результатів щодо проблематики дослідження, які дійсно відрізняються від існуючих у доступній літературі даних.

У першому розділі «Сучасний погляд на патогенез формування вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рапіту» дисертантом проведений аналітичний огляд сучасних літературних джерел щодо патогенезу формування рапітичних змін залежно від типу рапітоподібного захворювання. Автором всебічно розглянуті питання кісткового обміну та метаболізму вітаміну D у залежності від патогенетичної складової формування патологічного процесу та генетичні особливості, які відіграють ключову роль в розвитку рапітоподібних захворювань.

Серед не принципових зауважень слід відмітити, що перший розділ містить 1 підрозділ (1.1), виділення якого виглядає мало доцільним. Деякі з рисунків недостатньої якості (рис. 1.2, рис. 1.6, рис. 1.10), а підписи до них є об'ємними (рис. 1.2, рис. 1.4, рис. 1.6), і, очевидно, легше б сприймались у самому тексті розділу. Вищезазначені зауваження не знижують наукової цінності розділу та проведеного автором на високому рівні системного аналізу.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» розкриває предмет дослідження – діагностику та лікування 236 пацієнтів віком від 8 міс. до 26 років (хлопців – 142, дівчат – 94) з рапітоподібними захворюваннями. Автор провів обстеження 167 (248 повних пакетів обстежень) хворих, яке включало біохімічне дослідження крові та сечі, а також генетичні дослідження. Пакет обстежень складався з 11 біохімічних досліджень, що пов’язані з метаболізмом кісткової тканини, а саме маркерів формування кісткової тканини (пропептиду колагену 1 типу (P1NP), остеокальцину), маркерів кісткової резорбції (C-термінального телопептиду колагену I типу (β -CTx)), показників кальцій-фосфорного обміну (кальцій (загальний та іонізований) та фосфор крові та сечі), рівня гормонів, які беруть участь у метаболізмі кісткової тканини (паратгормон), а також рівня вітаміну D та його метabolітів (кальцидіолу ($25(OH)D$) та кальцитріолу ($25(OH)_2D_3$)) при D-залежному та D-резистентному рапіті.

У розділі належним чином описана клінічна характеристика хворих залежно від типу рапітичного захворювання, віку та статі обстежених, детально описані сучасні методи

дослідження, які були використані в роботі при її виконанні. Статистичні методи описані стисло й адекватно згідно до поставлених дисертантом задач.

Зауваженням, хоча й не принциповим, є занадто громіздка таблиця 2.5 даного розділу, яка займає більше 2 сторінок і могла б бути представлена простіше. Це зауваження не зменшує цінності розділу та представлення результатів.

У *третьому розділі* «Клініко-рентгенологічні прояви рахітоподібних захворювань» автор провів аналіз діагностичної цінності клініко-рентгенологічної картини ортопедичних проявів у пацієнтів з різними типами вітамін-D-залежного рахіту та вітамін-D-резистентним рахітом. Продемонстровано неспецифічність більшості клінічних та рентгенологічних проявів рахітоподібних захворювань і виділено основні з них, які можуть використовуватись для диференціальної діагностики захворювань, зокрема, сплющення потиличної ділянки голови для вітамін-D-залежного рахіту 1 типу та раннє закриття великого тім'ячка й кісткові виступи метафізів для вітамін-D-залежного рахіту 2 типу.

Доцільно відмітити, що розділ добре ілюстрований, містить багато відбитків рентгенограм, які підтверджують знахідки, отримані автором у роботі. Зауважень до розділу нема.

У *четвертому розділі* «Метаболізм кісткової тканини у хворих на рахітоподібні захворювання» представлено результати вивчення біохімічних показників кісткового ремоделювання та його генетичних порушень у хворих з вказаними захворюваннями. Дисертантом продемонстровано, що основні зміни в сироватці крові у пацієнтів з D-залежним рахітом 1-го типу полягають у порушенні співвідношення між кальцидіолом і кальцитріолом (1:2; нормою для даного віку пацієнтів є 1:1,34-1,37), тоді як при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу – 1:4,3. Вітамін-D-залежний рахіт 1 типу супроводжується підвищеним маркерів, пов’язаних з мінералізацією кісткової тканини (збільшення остеокальцину в 5,8 разів) та активізацією процесів як кісткоутворення, так і кісткової резорбції в 1,1 рази. Наявність пошкодження в рецепторах вітаміну D притаманне лише вітамін-D-залежному рахіту 2 типу, та є патогномонічною ознакою в диференційній діагностиці даного захворювання. Підтверджено, що біохімічні показники кальцій-фосфорного обміну в крові хворих із вітамін-D-резистентним рахітом характеризуються низьким рівнем фосфатів, низьким рівнем кальцитріолу (співвідношення між кальцидіолом та кальцитріолом занижене – 1:1,1), збільшенням рівня остеокальцину, в 9,1 рази, нормальним рівнем кальцію, а також нормальним або в 28,6% підвищеним рівнем паратгормону, рівень маркеру кісткової резорбції спостерігався вище норми в 1,4 рази при зниженному кісткоутворенні в 0,9 разів від вікових показників, що свідчить не тільки про порушення процесів мінералізації кісткової тканини, але й про втрату органічної основи

кістки і відповідно кісткової маси. Також автором встановлено, що гіпофосфатемія та гіперфосфатурия притаманні лише вітамін-D-резистентному рахіту та є його характерною ознакою в диференційній діагностиці рахітоподібних захворювань. Особливо цінним у розділі є, що аналіз біохімічних маркерів, які відображають кальцій-фосфорний гомеостаз, метаболізм вітаміну D в організмі та показники кісткового ремоделювання в подальшому на основі детального аналізу стають підґрунтям для обґрунтування тактики ведення хворих з ортопедичними деформаціями та маркерами для моніторингу в процесі лікування й спостереження.

Зауваженням, хоча й не принциповим, є занадто громіздкі таблиці розділу (табл. 4.1 та 4.2), які ускладнюють сприйняття результатів. Це зауваження не зменшує цінності розділу та представлення результатів.

У *п'ятому розділі* «Лікування вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту» дисертантом представлено результати консервативного та оперативного лікування ортопедичних проявів вищезазначених захворювань. Слід особливо відмітити, що встановлені автором зміни біохімічних маркерів кісткового ремоделювання й показників генетичних досліджень (VDR та COL1) у хворих на рахітоподібні захворювання обґрунтують тактику консервативного лікування хворих. Так, порушення гідроксилування кальцидіолу в нирках при вітамін-D-залежному рахіті 1 типу потребує застосування альфакальцидолу (метаболіту вітаміну D), який дозволяє відновити рівень кальцитріолу поза патологічними змінами в процесах ниркового гідроксилування кальцидіолу. Часткова втрата функції рецепторів вітаміну-D при вітамін-D-залежному рахіті 2 типу передбачає тривалого (протягом 1,5-2 років) й високо дозового застосування препаратів вітаміну D, що призводить до відновлення рецепторної функції та одночасного нормалізації рівня та співвідношень метаболітів вітаміну D у сироватці крові. У цьому розділі дисертантом переконливо продемонстровано, що антагонічний вплив альфакальцидолу на генетично-зумовлене пригнічення активності кальцитріолу дозволяє покращити метаболізм кісткової тканини в пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом.

Зауваженням до розділу є представлення сучасних уявлень про патогенез вітамін-D-залежного й вітамін-D-резистентного рахіту, зокрема, відображені у рис. 5.1, 5.2, та циклу ремоделювання кісткової тканини (рис. 5.66), що не є власними результатами дисертанта, у зв'язку з чим ці дані більш доцільно було б представити в огляді літератури. Проте слід зазначити, що розділ містить багато ілюстративного матеріалу, який підтверджує отримані автором результати і має велику практичну значущість.

У *шостому розділі* «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» дисертантом проведений детальний аналіз і узагальнення результатів дослідження, що дали змогу

розробити, апробувати й впровадити нові діагностичні й лікувальні алгоритми ведення хворих з вітамін-D-залежним і вітамін-D-резистентним рахітом з використанням консервативної та за потреби оперативної тактики ведення залежно від типу деформації нижньої кінцівки та віку пацієнта.

Зауважень до розділу нема.

Загалом дисертаційна робота Марценяка С.М. виконана коректно із систематичним аналізом сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, залученням достатньої кількості хворих, використанням сучасних методів дослідження та аналізу отриманих результатів, зrozумілим ілюстративним матеріалом. Отримані результати дали автору змогу сформулювати чіткі й обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Висновки роботи є логічними, сформульовані чітко й відповідають меті й поставленим завданням.

Практичні рекомендації є науково обґрунтованими, конкретними й відповідають основному змісту роботи й отриманим результатам.

Автореферат за змістом відображає основні положення дисертаційної роботи.

Зауваження та дискусійні питання до дисертаційної роботи.

У структурному та змістовному сенсі дисертаційна робота та автореферат відповідають існуючим до них вимогам атестаційної комісії МОН України, а принципових зауважень до них немає, є деякі граматичні й стилістичні помилки. Додатково до зазначених вище, проте не принципових зауважень щодо автореферату є наступні:

1. У авторефераті немає даних щодо вікових характеристик обстежених пацієнтів, хоча ця інформація належним чином представлена в дисертації. Хоча вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт є спадковою патологією, яка найбільш часто виявляється в дитячому віці, частка обстежених була віком 18 років і старше, тому при ознайомленні з авторефератом роботи не зовсім зрозуміло щодо якої когорти хворих зроблені висновки.
2. Твердження автора «проаналізовано весь доступний спектр показників біохімічних маркерів» є не зовсім правильним, тому що, незважаючи на їх дійсно велику кількість у даному дослідженні, сучасні лабораторії пропонують різні спектри визначення цих показників залежно від поставлених задач.

Вищезазначені зауваження не зменшують цінності роботи й носять характер рекомендацій.

З огляду на новизну та пріоритетність одержаних даних, виникли наступні питання, що мають дискусійний характер.

1. Зважаючи на завдання 2 (визначити діагностичні та диференційно діагностичні критерії

біохімічних маркерів), уточніть, будь-ласка ще раз, які з них є діагностичними, а які – диференційно-діагностичними?

2. Чи є статеві особливості в розвитку чи перебігу вітамін-D-залежного та вітамін-D-резистентного рахіту?
3. На Вашу думку, які курси високих доз вітаміну D є необхідними для лікування й безпечною у дітей?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Марциняка Степана Михайловича «Комплексне ортопедичне лікування хворих на вітамін-D-залежний та вітамін-D-резистентний рахіт», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є закінченою самостійно виконаною науковою роботою, яка за сукупністю отриманих результатів вирішує актуальну наукову та практичну проблему травматології та ортопедії, вносить нові дані в систему сучасних уявлень про метаболізм кісткової тканини та вітаміну D при вітамін-D-залежному і вітамін-D-резистентному рахіті, містить сучасні й обґрутовані рішення щодо діагностики та лікування ортопедичних проявів даних нозологій. Методологічне забезпечення роботи відповідає поставленим задачам, які вирішенні повністю, а мета досягнута. Наукові положення і висновки дисертаційної роботи обґрунтовані і достовірні.

Дисертаційна робота містить наукову новизну й практичну значимість і повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (із змінами та доповненнями, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.21 – травматологія та ортопедія, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

провідний науковий співробітник
відділу клінічної фізіології та патології
опорно-рухового апарату
ДУ «Інститут геронтології
імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»
доктор медичних наук, професор

Н. В. Григор'єва



В. М. Григор'єва