

ВІДГУК

офіційної опонентки **Мартинюк Лілії Петрівни**, докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини №3 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України про дисертацію здобувачки ступеня доктора філософії **Шкарутяк Алли Євгенівни** на тему: «Особливості ураження нирок у хворих з синдромом мальабсорбції, фактори ризику та можливості медикаментозної корекції», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.050, що створена на підставі наказу в.о ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету №115/Д від 06.12.2022р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 5 від 22.10.2022 року з правом прийняття до розгляду і проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми. У дисертаційній роботі Шкарутяк Алли Євгенівни наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає у підвищенні діагностики та ефективності лікування хворих з ураженням нирок, поєднаних з синдромом мальабсорбції (СМА) на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості перебігу та прогресування зазначеної коморбідності, шляхом застосування у комплексній терапії препаратів на основі трибулусу.

Не дивлячись на різноманітність немікробних захворювань шлунково-кишкового тракту, хвороби тонкої кишки в переважній кількості випадків проявляються порушенням кишечного всмоктування - синдромом мальабсорбції. У пацієнтів з ознаками мальабсорбції нерідко виявляються дизелектролітні порушення з формуванням прихованих чи явних дефіцитів мікроелементів: заліза, магнію, кальцію, цинку, а також дефіцити амінокислот крові, зниження рівня вітамінів групи В та жиророзчинних вітамінів.

Схожість клінічних ознак мальабсорбції, обумовлених різноманітними причинами, створює певні диференціально-діагностичні труднощі та призводить до пізньої діагностики. Авторка приділила велику увагу вивченню порушень кальцієвого гомеостазу у хворих зі СМА, що виникає як наслідок порушення процесів абсорбції кальцію та вітаміну D в кишечнику. Це

спричиняє розвиток гіпокальціємії, порушення кісткової структури, вторинного гіперпаратиреозу, а також патологічних змін у нирках.

Виникає необхідність докладного вивчення даної проблеми, пошук ранніх маркерів прогресування ХХН при такій коморбідності, засобів корекції кальцієвого обміну з метою покращення ефективності лікування та попередження розвитку грізних ускладнень.

Таким чином, актуальність даної роботи зумовлена важкою прогресуючою патологією та досить незадовільними результатами лікування на сьогодні і є беззаперечною.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Викладені в дисертації наукові положення базуються на ретельно проведених клінічних, сучасних лабораторних дослідженнях крові та сечі; біохімічних (оцінка процесів пероксидації в біологічних рідинах та антиоксидантного захисту досліджено вміст малонового альдегіду, глутатіону відновленого, активність глутатіон-s-трансферази, пероксидази); імуноферментних методів (β_2 -мікроглобулін крові та сечі, паратгормон, кальцитонін, остеокальцин) досліджень 107 пацієнтів, які спостерігалися в нефрологічному та гастроентерологічному відділеннях обласної клінічної лікарні м. Чернівці та обласній консультативній поліклініці м. Чернівці з 2018 по 2022 рік.

Поставлені завдання розв'язано із залученням сучасних інструментальних методів дослідження та за допомогою актуальних статистичних підходів на основі принципів доказової медицини, відповідно меті дисертації.

Здійснений старанний клінічний науковий аналіз отриманих результатів та їх інтерпритація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках, що дає підстави вважати, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації є належно аргументовані та достовірні.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації обґрунтована вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети і завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані за суттю переконливо.

Дисертанткою опубліковано 11 наукових праць за темою дослідження, серед них 4 статті в наукових фахових виданнях: (1 стаття - одноосібна), (1 – в іноземному періодичному виданні), (1 – в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus), 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

Новизна основних наукових положень та одержаних результатів дослідження

В результаті виконання роботи поглиблено наукові дані щодо коморбідного перебігу хронічної хвороби нирок на тлі патології шлунково-кишкового тракту.

Вперше вивчено клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічної хвороби нирок I – III стадій на тлі синдрому мальабсорбції. Виявлено, що за наявності ураження нирок на тлі синдрому мальабсорбції збільшується частка хворих з оксалурією. Виявлено порушення ниркового кровотоку, що посилюється зі зростанням стадії ХХН, особливо за наявності оксалурії та має взаємозв'язок з важкістю синдрому мальабсорбції.

Доповнено наукові дані по вивченню порушення кальцій-фосфорного гомеостазу, вмісту кальційрегулюючих гормонів (паратгормону, кальцитонину) та остеокальцину за наявності хронічної хвороби нирок. Доведено дисбаланс загального та іонізованого кальцію у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі синдрому мальабсорбції та зростання вмісту останнього у пацієнтів з ХХН-III ст. з оксалурією на тлі синдрому мальабсорбції. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між показниками фосфорно-кальцієвого обміну та ступенем морфологічних проявів синдрому мальабсорбції у хворих

з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.

Уточнено, що у хворих на хронічну хворобу нирок та синдром мальабсорбції спостерігається порушення дисбалансу процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, білків та антиоксидантного захисту. Доведено, що при поєднанні обох патологічних процесів даний дисбаланс поглиблюється і найбільш виражений у хворих на хронічну хворобу нирок III ст. з оксалурією на тлі синдрому мальабсорбції.

Доповнено наукові дані щодо вивчення вмісту β_2 -мікроглобуліну крові та сечі у хворих на хронічну хворобу нирок. Визначено зростання його вмісту в крові при поєднанні хронічної хвороби нирок з синдромом мальабсорбції. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між показниками β_2 -мікроглобуліну крові і сечі та ШКФ, протеїнурією, оксалатурією.

Вперше виявлено, що вміст іонізованого кальцію може бути маркером прогресування ХХН за наявності синдрому мальабсорбції, а наявність оксалурії може посилювати прогресування ХХН та погіршувати перебіг синдрому мальабсорбції.

Вперше обґрунтовано ефективність медикаментозної корекції при диференційованому застосуванні вітаміну А та препаратів на основі трибулусу в комплексній терапії хворих з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.

Уточнено, що додавання до комплексного лікування синдрому мальабсорбції у поєднанні з ХХН вітаміну А протягом 1 місяця покращує засвоєння вітаміну D та не потребує додавання останнього до комплексної терапії, а також покращує стан антиоксидантного захисту, сприяє зниженню рівня β_2 -мікроглобуліну крові.

Уточнено, що додавання препаратів трибулусу до комплексної терапії хворих на ХХН на тлі синдрому мальабсорбції сприяє відновленню дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи, зниженню рівня β_2 -мікроглобуліну у крові та сечі, покращує кальцій-фосфорний гомеостаз і, як наслідок, баланс кальційрегулюючих гормонів, покращується

функціональний стан нирок.

Матеріали дисертації апробовано на наукових вітчизняних та міжнародних конференціях, форумах, симпозіумах з відповідної тематики та опубліковані у вітчизняних та зарубіжних наукових медичних виданнях.

Практична цінність одержаних результатів дослідження та впровадження результатів дисертації

В результаті проведених досліджень поглиблено уявлення про механізми та особливості прогресування ХХН у хворих на СМА, розширено спектр методів діагностики уражень нирок у хворих на СМА.

Рекомендовано хворим на ХХН з синдромом мальабсорбції визначення оксалатів в сечі, загального та іонізованого кальцію, β_2 -мікроглобуліну крові та сечі, а також доплерографічне дослідження нирок для оцінки прогресування даної поєднаної патології. А також запропоновано хворим на ХХН на тлі синдрому мальабсорбції в комплексну терапію включати вітамін А та препарати на основі трибулусу.

Результати досліджень впроваджено в практику роботи нефрологічного, гастроентерологічного підрозділів ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП, «Центральна міська клінічна лікарня», КНП «Хотинська багатопрофільна лікарня», а також у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету та кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (лекції та практичні заняття), про що засвідчують відповідні акти впроваджень.

Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та лікування хронічної хвороби нирок на тлі синдрому мальабсорбції.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету.

Положення дисертації викладено на 7 конференціях та форумах спеціалістів України.

Структура, зміст, форма та обсяг дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до сучасних вимог ДАК України, вона викладена літературною українською мовою з мінімальною кількістю помилок на 219 сторінках комп'ютерного друку і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 258 джерел, з них 69 вітчизняних та 189 зарубіжних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 37 рисунками та 24 таблицями.

Вступ структурований згідно вимог ДАК. У розділі I відображено результати аналізу основних наукових праць в обраному науковому напрямку, має 3 підрозділи, написаний без зауважень.

У розділі II подано загальну характеристику обстежених хворих та схему лікування, наведено методологію та методи дослідження. Є посилання на дотримання в процесі досліджень принципів біоетики, дизайн дослідження, а також наведено методи статистичної обробки результатів дослідження.

Розділ III містить результати дослідження клінічних особливостей та функціонального стану нирок у пацієнтів з ураженням нирок на тлі СМА. Дисертантка провела велику роботу та детальне дослідження хворих. Визначено особливості патологічного стану нирок у хворих на хронічну хворобу нирок та СМА. Представлено маркери раннього виявлення ураження нирок у хворих на СМА.

Розділ IV вивчає стан пероксидного окиснення ліпідів та білків, а також процесів антиоксидантного захисту у хворих з ураженням нирок та СМА.

Розділ вирішує відповідні завдання, поставлені аспіранткою при плануванні роботи. Дуже докладно висвітлено віковий спектр динаміки змін та вказано на територіальні відмінності значень показників, що обумовлені нестачею селену.

Розділ V розглядає діагностичну цінність β_2 -мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок та СМА. Авторка доводить, що даний показник може бути також раннім маркером ураження нирок у хворих на СМА.

Розділ VI присвячено характеристиці кальцієвого обміну та обміну вітамінів у хворих з ураженням нирок та СМА. Авторка докладно вивчає та характеризує порушення обміну кальцію у різних нозологічних групах – з оксалурією, сечокам'яною хворобою та нефродепозитами кальцію у паренхімі нирок. Дисертантка виявляє ще один маркер прогресування хвороби нирок у хворих зі СМА, яким є іонізований кальцій. У розділі наведено кореляційний аналіз та оцінку отриманих результатів дослідження.

Розділ VII містить доведену ефективність медикаментозного лікування з включенням трибулусу у хворих з ураженням нирок та СМА, а також розділ показує вплив ретинолу на перебіг СМА при поєднаній патології, що вивчається. Дисертантка доводить, що при застосуванні ретинолу відбувається корекція кальцієвого обміну, що є досить ефективним. Розділ закінчується також стислими підсумками, кореляційним аналізом та оцінкою автором отриманих результатів дослідження.

У розділі «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» проведено ретельний аналіз результатів дослідження та порівняння результатів, що отримані з деякими науковими даними інших дослідників.

Висновки та практичні рекомендації аргументовані і логічно витікають із матеріалів власних досліджень.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації.

Дисертація написана у відповідності до вимог ДАК України, суттєвих зауважень, які б вплинули на цінність роботи немає.

У плані наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Як Ви можете пояснити підвищення рівня фосфору крові у Ваших пацієнтів?
2. Чи призначали Ви досліджуваним пацієнтам зі СМА вітамін Д? Якщо ні, то чому? Поясніть, будь-ласка.
3. У своїй доповіді Ви вказали, що іонізований кальцій руйнує кістки та нирки. Як Ви можете це пояснити?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

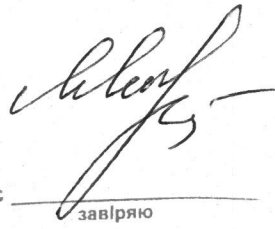
За результатами перевірки дисертаційної роботи програмою «Antiplagiarism» встановлено, що текст є оригінальним, не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

Висновок

Дисертаційна робота аспірантки Шкарутяк Алли Євгенівни «Особливості ураження нирок у хворих з синдромом мальабсорбції, фактори ризику та можливості медикаментозної корекції», що подана на захист до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 76.600.050 на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, що містить новітні наукові положення, обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих з ураженням нирок, поєднаним з синдромом мальабсорбції (СМА) на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості перебігу та прогресування зазначеної коморбідності. Робота представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії оформлена відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року «Про затвердження

Вимог до оформлення дисертації». За сучасними науково-методичним рівнем, актуальністю та науково-практичним значенням дисертаційне дослідження відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Шкарутяк Алла Євгенівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Доктор медичних наук, завідувач кафедри
внутрішньої медицини №3
Тернопільського національного медичного
університету
ім. І.Я. Горбачевського



Лілія Мартинюк



Підпис

Особистий підпис

завіряю

заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

Затверджую

