

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця **Комісаренко Юлії Ігорівни** на дисертаційну роботу аспірантки кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології **Царик Ірини Олександрівни** «Особливості перебігу хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих», поданої до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.052 Буковинського державного медичного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми

Латентний автоімунний діабет дорослих (LADA) є гетерогенним захворюванням з фенотиповою подібністю із цукровим діабетом 2-го типу, але з повільним руйнуванням β -клітин підшлункової залози, яке згідно останньої класифікації було визнано Американською діабетичною асоціацією формою цукрового діабету 1-го типу. Багатоцентрові дослідження показали, що від 4% до 14% пацієнтів, у яких спочатку був діагностований цукровий діабет 2-го типу, у подальшому діагностується LADA на основі наявності автоантитіл. Існує відносно тривалий період (близько 6 місяців), перш ніж у пацієнтів розвивається β -клітинна недостатність підшлункової залози. Дана особливість не тільки сприяє вивченню механізму автоімунного руйнування β -клітин, але також забезпечує цінне часове вікно для активного пошуку нових методів запобігання або відстрочення виснаження β -клітин у пацієнтів з LADA.

Оскільки патогенез LADA потребує подальшого вивчення, питання виникнення хронічних ускладнень та їх прогресування також залишається нез'ясованим.

Одним із найперших мікросудинних ускладнень діабету є хронічна хвороба нирок, яка сприяє зростанню інвалідизації та смертності пацієнтів. Терміни виникнення даного ускладнення значно варіюють залежно від типу цукрового діабету і залишаються досі невідомими при LADA. Механізми ураження нирок при LADA-діабеті є більш складними і багатогранними, поєднують патогенетичні

ланки класичних типів діабету та вимагають окремого підходу до діагностики, лікування та профілактики пацієнтів з даним підтипом цукрового діабету.

Враховуючи вище викладене, дисертаційну роботу Царик Ірини Олександрівни безумовно слід вважати актуальною та своєчасною.

**Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій,
сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих
працях**

Авторкою проведено глибокий патентно-інформаційний пошук і детально проаналізована наукова література, переважно за останні 10 років. Дисертаційне дослідження Царик Ірини Олександрівни виконано на сучасному науковому рівні та достатньому досліджуваному матеріалі – 145 хворих на хронічну хворобу нирок на фоні цукрового діабету різних типів та 25 практично здорових осіб (контрольна група). Комітетом з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 17.10.2019 та протокол № 2 від 20.10.2022) встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України згідно наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Дисертанткою сформульовані конкретні мета (удосконалити алгоритм ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих) і завдання дослідження. Використані для цього методи досліджень (клінічні, антропометричні, психодіагностичні, лабораторні, інструментальні та статистичні) є цілком адекватними та високоінформативними.

Статистична обробка, що проводилась у ліцензійному пакеті “STATISTICA 13.3” з використанням непараметричних методів оцінки, переконливо свідчить про достовірність отриманих результатів, а їх обговорення та висновки дозволяють стверджувати про достатній рівень обґрунтованості сформульованих автором наукових положень.

В результаті проведених досліджень Царик Іриною Олександрівною уперше встановлено клінічно-діагностичні особливості хронічної хвороби нирок у хворих на латентний автоімунний діабет. Вперше повною мірою описані фенотипи діабетичної хвороби нирок при даному різновиді цукрового діабету, доведена залежність ураження нирок при LADA-діабеті від компенсації основного захворювання, β -клітинної функції, рівня амілінемії, показників діабетасоційованих автоімунних порушень, дефіциту холекальциферолу.

Встановлено особливості показників емоційно-особистісних реакцій та якості життя у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та латентним автоімунним діабетом дорослих.

За результатами проведених досліджень запропоновано удосконалений алгоритм менеджменту хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих.

Матеріали дисертаційної роботи відображені в 31 науковій праці (серед яких 7 – самостійних), 5 статей опубліковано в наукових фахових виданнях України, 3 статті в закордонних періодичних виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus та Web of Science, 2 статті та 21 тези доповідей опубліковано у збірниках закордонних, всеукраїнських та регіональних конференцій та конгресів.

Необхідно відмітити, що основний зміст дисертації та її головні наукові положення, які виносяться на захист, повністю представлені в опублікованих наукових працях та доповідались з 2016 по 2022 рр. на багатьох наукових форумах (Європейських ендокринологічних конгресах (2020-2022рр.), 57-ій Польській та 15-ій Міжнародній конференції Juvenes Pro Medicina (2019р., м. Лодзь, Польща), Міжнародній науково-практичній конференції “Eurasian scientific congress” (2020р., м. Барселона, Іспанія), Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених BIMCO (2016-2017рр., 2020-2021рр., м.Чернівці), 101-й, 102-й та 103-й підсумковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (2020-2022рр., м.Чернівці), науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (2021р., м.Чернівці), IV-му Національному конгресі з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (2021р., м. Чернівці), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології» (2022р., м.Чернівці), Міжнародній науково-практичній конференції “International scientific innovations in human life” (2022р., м. Манчестер).

Представлена первинна документація повністю відображає ретельно оброблені та узагальнені отримані дисертанткою результати.

Теоретичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення результатів дисертаційної роботи полягає у тому, що отримано нові дані про механізми розвитку хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від компенсації основного захворювання, стану інсулін- та амілінпродукуючої функції підшлункової залози, ступеня автоімунітету та інсулінорезистентності, особливостей ліпідного профілю та вмісту холекальциферолу, а також удосконалено алгоритм діагностики, лікування та профілактики хронічної хвороби нирок при LADA.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота Царик Ірини Олександрівни структурована, грамотна, послідовно-логічна, містить аргументовані наукові положення та висновки, що беззаперечно свідчить про її високий науковий та практичний рівень.

Дисертація викладена українською мовою на 280 сторінках (168 сторінок залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з яких 20 викладені кирилицею та 300 – латиницею, а також двох додатків. Роботу ілюстровано 17 рисунками та 62 таблицями.

В розділі «Анотація» відображено найсуттєвіші результати роботи висвітлені в дисертації.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, ступінь вивченості проблеми у вітчизняній та закордонній літературі, ставиться мета та завдання дослідження, визначаються об'єкт і предмет дисертаційної роботи. Вказано зв'язок роботи з науковими темами, описано новизну і практичну значущість отриманих результатів.

В огляді літератури проведений глибокий аналіз нагальних питань клінічних особливостей перебігу, діагностики, лікування та профілактики хронічної хвороби нирок у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих, зосереджено увагу на питаннях, що дотепер практично не досліджувались. Тим більше, що проведені раніше дослідження так і не забезпечили цілісного уявлення про структуру та значущість зазначеної проблеми. У розділі огляду літератури обґрунтовано доведено і сформульовано актуальність теми проведеного дослідження.

У розділі 2 «Матеріал і методи досліджень» дисертантка подає характеристику контрольної групи і обстежених хворих, критерії включення хворих у дослідження і критерії виключення, описує використані у дослідженні клінічні, антропометричні методи, біохімічні методи дослідження, методи оцінки стану нирок, методи статистичного аналізу. Статистична обробка отриманих результатів проводилась у пакеті "STATISTICA 13.3" із застосуванням непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

У розділі 3 «Особливості перебігу хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету» автором описані та узагальнені особливості маніфестації хронічної хвороби нирок, спричиненої діабетичною хворобою нирок, хронічним пієлонефритом або поєднанням обох даних станів, у хворих на LADA-діабет у порівнянні з класичними типами даного захворювання, описано фенотипові особливості діабетичної хвороби нирок у таких пацієнтів, вивчено емоційно-особистісні реакції та показники якості життя у пацієнтів з латентним

автоімунним діабетом дорослих та хронічною хворобою нирок порівняно з класичними типами цукрового діабету.

У розділі 4 «Роль змін показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у розвитку хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих» присвячений вивченню питань показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету залежно від фенотипу захворювання, стадії хронічної хвороби нирок та категорії альбумінурії, а також залежно від причини хронічної хвороби нирок.

В центрі розділу 5 «Значення β -клітинної дисфункції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у патогенезі хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих» вирішено завдання, яке полягало у вивченні особливостей показників β -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету, їх відмінності порівняно з класичними типами діабету, залежно від фенотипу LADA, стадії ниркових порушень та їх причини.

Розділ 6 «Роль дисліпідемії у розвитку хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих» присвячений вивченню особливостей перебігу хронічної хвороби нирок при LADA порівняно з класичними типами цукрового діабету залежно від показників загального холестеролу та його фракцій, рівнів триацилгліцеролів та коефіцієнту атерогенності.

У розділі 7 «Значення статусу забезпеченості холекальциферолом у механізмах розвитку хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих» особливу увагу приділено вивченню вмісту холекальциферолу у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від фенотипу, стадії хронічної хвороби нирок та ступеня альбумінурії. Авторка описала відмінності у забезпеченні холекальциферолом пацієнтів з LADA, хронічна хвороба нирок у яких спричинена діабетичною хворобою нирок, хронічним пієлонефритом або поєднанням обох станів.

У розділі “Аналіз й узагальнення результатів досліджень” дисертанткою підсумовуються та аналізуються дані, отримані під час виконання роботи. В даному розділі порівнюються власні дані з результатами інших авторів, описаних в розділі «Огляд літератури». Аргументовано показано особливості перебігу хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих порівняно з класичними типами діабету, а також залежно від фенотипу LADA, характеру та ступеня ураження нирок. На основі отриманих даних запропоновано удосконалений алгоритм ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA.

Завершується дисертаційна робота конкретними висновками, які впливають зі змісту роботи, є логічним завершенням поставлених завдань, слугують віддзеркаленням основних результатів наукового пошуку. Практичні рекомендації є продовженням висновків, відповідають основному змісту роботи і є конкретними, науково обґрунтованими.

Список використаних джерел достатній за обсягом, переважають роботи останнього десятиліття, оформлений відповідно до бібліографічних вимог. У двох додатках розміщено публікації здобувача за темою дисертаційної роботи та акти впровадження результатів дисертації.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати досліджень, які представлені в дисертації та в наукових публікаціях, знайшли впровадження у навчальній роботі закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. Миколи Пирогова.

Окремі наукові положення впроваджено в практичну роботу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, КНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний

ендокринологічний центр», КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр», КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня», КНП «Коломийська центральна районна лікарня».

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Дисертаційна робота Царик Ірини Олександрівни всебічно охоплює проблему що вивчається, вона є змістовною, викладена науковою українською мовою, оформлена відповідно до вимог, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40.

Принципових зауважень до дисертації та публікацій немає.

Під час рецензування дисертації до автора виникли наступні запитання:

1. Чим Ви можете пояснити той факт, що зниження фільтраційної функції нирок, у обстежених Вами пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих, було пов'язане із високими титрами діабет-асоційованих автоантитіл ?

2. Чим Ви можете пояснити брак забезпеченості вітаміном D пацієнтів з LADA ?

3. Грунтуючись на отриманих Вами даних, яку схему замісної терапії препаратами вітаміну D Ви би рекомендували пацієнтам з хронічною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих, цукрового діабету 1-го типу, цукрового діабету 2-го типу?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Проведений аналіз на оригінальність дисертації програмним засобом «Unichesk» виявив, що рівень оригінальності становить 95,5%, а робота здобувачки є новою за формою та науковим змістом.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Розглянувши дисертаційну роботу Царик Ірини Олександрівни на тему «Особливості перебігу хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих», яка подана на захист до разової спеціалізованої вченої ради ДФ

76.600.052 на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», можна стверджувати, що дисертація є завершеною науковою працею, в якій отримані нові результати щодо вирішення науково-практичної задачі, що полягає у підвищенні ефективності менеджменту пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих. За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, методичним рівнем, обґрунтованістю наукових положень і висновків та повнотою викладення в наукових працях, дисертаційна робота Царик Ірини Олександрівни повністю 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 її авторка, Царик Ірина Олександрівна, заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонент,

завідувач кафедри ендокринології
 Національного медичного університету
 ім. О.О. Богомольця д.мед.н., професор,
 Заслужений лікар України

Юлія КОМІСАРЕНКО

