

ВІДГУК

офіційного опонента Мойсеєнко Валентини Олексіївни, доктора медичних наук, професора кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України на дисертаційну роботу Шимової Анни Юріївни на тему "*Порушення нутриційного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються перитонеальним діалізом*", яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медicina/ нефрологія, 22 Охорона здоров'я

Актуальність дисертації та її зв'язок з державними науковими програмами

Незважаючи на постійне удосконалення діалізних технологій, рівень захворюваності та смертності пацієнтів на ХХН VД стадії залишається високим. Скориговані показники загальної смертності в діалізній популяції США в 6–8 разів перевищують показники смертності у загальній популяції. При цьому трирічне виживання хворих на ХХН VД стадії становить лише 54% та 65% при лікуванні гемо- та перитонеальним діалізом. Однією з актуальних проблем сучасної нефрології є розвиток білково-енергетичної недостатності у пацієнтів, які отримують лікування перитонеальним діалізом. Стан харчування є одним із незалежних прогностичних факторів захворюваності і смертності у даної категорії пацієнтів. Таким чином, з одного боку - вчасна та правильна діагностика БЕН з аналізом факторів ризику її виникнення, з другого - своєчасна корекція нутриційного статусу (НС) є надзвичайно актуальними питаннями правильного ведення нефрологічних хворих.

Тобто питання діагностики і корекції НС, що вивчаються у представлений роботі, є цілком актуальними та визначають її теоретичне і практичне значення.

Дисертаційні дослідження Шимової А.Ю. виконувались у рамках планових науково-дослідних робіт ДУ "Інститут нефрології НАМН України" "Вивчити механізми персистування анемії у хворих на хронічну

хворобу нирок ВД ст.” (№ державної реєстрації теми 0116U000031), «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на хронічну хворобу нирок ВД ст. (№ державної реєстрації теми 0119U00001). Дисертантка є співвиконавцем даних тем.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

При виконанні роботи здобувачем використані сучасні методи дослідження, що відповідають поставленій меті: підвищити ефективність лікування нутритивних порушень у хворих на ХХН V ПД, шляхом поєднаного застосування левокарнітину та інтраперитонеального розчину з амінокислотами.

Для досягнення мети було поставлено 7 задач та вирішенні наступні завдання: визначити нутриційний статус у хворих, які лікуються методом ПД, з'ясувати пацієнт-асоційовані та ПД-асоційовані предиктори нутритивних порушень, встановити значення біоімпедансометрії в діагностиці нутритивних порушень у ПД-хворих, вивчити розлади процесів перекисного окислення ліпідів у ПД-хворих залежно від ступеня нутритивних порушень, дослідити виживання хворих на ХХН V ПД та виживаність методики ПД при нутритивних порушеннях, оцінити якість життя пацієнтів залежно від ступеня нутритивних порушень, визначити ефективність комбінованого лікування нутритивних порушень інтраперитонеальним розчином з амінокислотами та в\в розчином левокарнітину у пацієнтів, які лікуються методом ПД.

Для розв’язання поставлених завдань використані відомі сучасні методи дослідження, як клініко-лабораторні методи: опитування, огляд та фізикальне обстеження пацієнтів, загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові. Інтенсивність вільно-радикального окислення оцінювали шляхом визначення концентрацій малонового діальдегіду (МДА) в крові та еритроцитах, церулоплазміну, трансферину, сумарної пероксидазної активності еритроцитів (СПА), SH-груп та церулоплазміну (ЦП).

Інструментальні методи включали біоімпедансну спектрометрію, та антропометричні показники, а саме індекс маси тіла, об'єм м'язів передпліччя, товщину шкірно-жирової складки тіла, фактичну масу тіла, рекомендовану масу тіла. *Функціональні методи* були представлені визначенням суб'єктивної глобальної оцінки (СГО) та аналізу дієтарних щоденників. *Статистичні методи дослідження* включали ретроспективний та проспективний аналіз, проведений з використанням програм «MedCalc» та «Statistica-6».

Кількість матеріалу та використані методи дослідження та статистики (метод Пірсона, покроковий множинний, лінійний регресійний аналіз, стандартне відхилення, Каплан-Майра) дозволяють вважати положення й висновки дисертації обґрунтованими й достовірними.

Наукова новизна і достовірність досліджень та отриманих результатів

Аналіз результатів роботи дав змогу автору сформулювати ряд положень, які мають наукову новизну та характеризують оригінальність дослідження.

Наукова новизна, в першу чергу полягає у визначенні високої частоти нутритивних порушень серед популяції ПД-пацієнтів, яка становить 55,2%.

Здобувачем вперше продемонстровано, що високі транспортні характеристики очеревини та наявність перитонітів асоціювалися з нижчими показниками маркерів НС, а саме сироватковим альбуміном та суб'єктивною глобальною оцінкою (СГО).

Вперше показано, що нутритивні порушення зі зменшенням скелетно-м'язової маси при збереженій або збільшенні жировій масі тіла можуть бути діагностовані у ПД-пацієнтів з нормальним індексом маси тіла за допомогою біоімпедансометрії.

Визначено, що у ПД-хворих сумарний показник якості життя є низьким. А фізичний сумарний компонент нижчий за психічний.

Вперше встановлено достовірний сильний позитивний зв'язок між сумарним показником якості життя і рівнем сироваткового альбуміну, IMT та СГО та зазначено, що рівень сироваткового альбуміну, показник IMT та величина ЗФН є маркерами виживання хворих на ХХН VД стадії, які лікуються ПД та констатована достовірна різниця між виживанням пацієнтів залежно від стану харчового статусу.

Вперше встановлено, що за наявності нутритивних порушень середнього та важкого ступеню відносний ризик смерті від усіх причин збільшується в 3.1 та 2.36 рази, відповідно.

Здобувачем вперше досліджено зв'язок нутритивних порушень та показників оксидативного стресу (ОС). Встановлено, що показники ОС були збільшенні у всіх чотирьох групах хворих з різним ступенем НП, проте найвищими вони були у пацієнтів з середнім та важким ступенем недостатності харчування.

Наукова цінність дослідження підвищується за рахунок обґрунтування і впровадження застосування інтрaperitoneального розчину з амінокислотами та в\в розчином левокарнітину, що сприяє підвищенню виживаності методики ПД на 4 місяці у пацієнтів, які отримали поєднане лікування в порівнянні з групою без застосування L-карнітину

Практичне значення одержаних результатів.

Опубліковані за результатами проведеного дисертаційного дослідження друковані роботи повністю висвітлюють основні положення дисертації.

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 12 наукових робіт, серед яких: 11 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 — у Scopus, 9 доповідей на науково-практичних конференціях. Достатній клінічний та експериментальний матеріал, використання статистичного

аналізу обумовили високу достовірність отриманих результатів.

Важливість для науки і народного господарства.

Практичні рекомендації які випливають із отриманих результатів мають важливe значення для науки і народного господарства. Основні наукові положення та практичні рекомендації були впроваджені у лікувально-діагностичну роботу КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київської обласної лікарні, Вінницької обласної клінічної лікарні та відділення нефрології Чернівецької обласної клінічної лікарні.

Характеристика дисертаційної роботи

Дисертація є завершеним науковим дослідженням і написана за традиційним планом, що містить такі розділи: вступ, огляд літератури (з 8 підрозділів), матеріали і методи дослідження, 4-х розділів власних досліджень; аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаної літератури, який становить 235 джерел (8 – кирилицею та 227 – латиницею), в основному сучасні, зауважень до огляду літератури не маю. Роботу ілюстровано 29 таблицями та 15 рисунками.

У 1-му розділі, присвяченому огляду літератури висвітлені нові відомості з цієї проблеми. За об'ємом цей розділ не виходить за допустимі межі. Вдало висвітлені підрозділи - особливості НС, причини розвитку, фактори, асоційовані з НП, оксидативний стрес, якість життя та виживання, клінічна ефективність застосованої терапії.

У 2-му розділі «Матеріали і методи» дослідження представлено характеристику 145 хворих, які лікуються ПАПД, та методів, використаних в процесі їх обстеження: клініко-лабораторних, біохімічних, антропометричних, функціональних та статистичних. Їх спектр відповідає сучасному світовому науковому рівню, дозволяє ~~ся~~стигти мету і вирішити завдання дисертаційного дослідження. Кількість обстежених хворих та

адекватний поділ на групи (за віком, статтю, видом патогенетичної терапії) дозволила отримати статистично достовірні результати.

Крім того, здобувачем детально проаналізовані наступні статуси: визначення нутритивного статусу у пацієнтів, які отримують лікування ПД, визначення факторів, які асоційовані з нутритивними порушеннями, роль оксидативного стресу, вплив нутритивних порушень на ЯЖ, виживання пацієнтів та виживаність методики ПД.

Результати проведеного дослідження продемонстрували ефективність комплексного лікування НП у хворих на ХХН V ПД з використанням ЛЗ на основі левокарнітину в порівнянні з інтрaperitoneальним розчином з амінокислотами. Константована достовірна різниця між виживанням пацієнтів залежно від запропонованого та загальноприйнятого лікування, а аналіз впливу лікування НП на виживаність методики ПД продемонстрував достовірно вищу тривалість лікування ПД у пацієнтів у групі 1.

У 3-му розділі наведені результати власних досліджень. Ці розділи корелюють з підрозділами огляду літератури, які висвітлюють сучасний стан проблеми нутритивних порушень у пацієнтів на ХХН 5Д стадії. У роботі на підставі системного підходу оцінювання результатів комплексних загально-клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень набуло подальшого розвитку вивчення нутритивних порушень у хворих, як лікуються ПД, факторів, що сприяють їх розвитку, діагностиці та впливу на якість життя і виживання пацієнтів та виживаність методики ПД. Розділи написані чітко, отримані дані статистично обґрунтовані. Як у чоловіків, так і у жінок відзначалося зниження вживання основних компонентів харчування і енергозабезпеченості, особливо білків. Достовірних відмінностей між чоловіками і жінками в споживанні білків, жирів і вуглеводів, а також у загальній енергозабезпеченості не відмічалося. Показник скелетно-м'язової маси тіла був істотно меншим за референтні значення, а жирова частка тіла, навпаки, більшою. Порівняльна характеристика балансу водних секторів у

залежності від НС хворих дозволила встановити вірогідні відмінності лише в об'ємах позаклітинної рідини, циркулюючої крові та плазми ($p < 0,001$).

Згідно результатів аналізу встановлено, що на фоні лікування отримано достовірний позитивний вплив комплексної терапії з використанням левокарнітину на показники АОС та рівні активності процесів ПОЛ. Зокрема, продемонстровано позитивний вплив вищезазначеної комплексної терапії як на показники НС, так і на ОС. Виживання хворих через рік після лікування збільшилося на 25 % за рахунок збільшення нутритивних параметрів - суб'єктивної глобальної оцінки, об'єму м'язів передпліччя та вживання білку з їжею ($p < 0,05$), показників якості життя та зниженню концентрації малонового діальдегіду, як в сироватці крові, так і еритроцитах у 1,5 рази ($p < 0,05$), підвищенню трансферину на 39,3 % та SH-груп на 15,4 %, зменшенні індексу оксидативного стресу у 5 разів, порівняно зі станом до лікування ($p < 0,001$).

4-й розділ присвячений узагальненню результатів досліджень.

Недоліки дисертації щодо їх змісту й оформлення

Робота написана грамотно.

Слід узгодити назви розділів, зокрема 1-го — у змісті та власне дисертації.

Висновок 3 бажано переформулювати (“біоімпедансометрія може бути застосована”), краще вказати отримані показники. А також бажано уникати термінів “найвищі/найнижчі бали” у висновках.

Принципових зауважень до роботи, що рецензується, немає. Наведені зауваження не принижують якості і значимості роботи, бо не носять принципового характеру і не впливають на позитивну оцінку дисертації.

В порядку дискусії прошу відповісти на питання:

1. Відомо, що амінокислотні розчини підвищують синтез сечовини і сечової кислоти, як результат абсорбції і метаболізму введених амінокислот. Чи спостерігалося підвищення рівня сечової кислоти у

обстежених пацієнтів?

2. Які рівні нутриційних маркерів в залежності від транспортних характеристик очеревини (альбуміни, СГО, IMT) найбільш інформативні для практикуючого лікаря?

Висновок

Розглянута дисертація Шимової Анни Юріївни на тему «*Порушення нутриційного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються методом перитонеального діалізу*», яка подана на здобуття наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія, є завершеною самостійною роботою, в якій узагальнені нові важливі для науки і практики положення та рекомендації, що у сукупності вирішують важливу науково-прикладну задачу нефрології - покращення ефективності лікування ПД-хворих шляхом вивчення механізмів появи нутритивних порушень та своєчасної їх корекції.

За теоретичним та практичним значенням, науковою новизною, достовірністю результатів, обґрунтованістю висновків і рекомендацій, дисертаційна робота відповідає вимогам щодо дисертаций, викладених у п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 року № 167 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 Медицина/нефрологія.

Офіційний опонент

професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

доктор медичних наук, професор

