

ВІДГУК
офіційного опонента, кандидата медичних наук
Курділь Наталії Віталіївни на дисертаційну роботу
Макарова Олексія Олександровича «Порушення мікроелементного
складу крові у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та
ендотоксикозом на фоні застосування діалізних технологій лікування»,
що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.03.06 – токсикологія

Актуальність теми. За даними Європейської Асоціації діалізу і Трансплантації, за останні 10 років поширеність хронічної ниркової недостатності (ХНН) дорівнює 50-250 особам на 1 млн. населення в рік. Регулярно отримують активну замісну терапію (гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантацію нирки) в країнах Євросоюзу 500–600 пацієнтів, в США і Японії 1000–1200 пацієнтів на 1 млн. населення в рік. Сучасні методи замісної терапії значно продовжують тривалість життя пацієнтів з термінальною стадією ХНН, сприяють збереженню працездатності та якості життя. Особливості клінічного перебігу термінальної ХНН на фоні програмного гемодіалізу всебічно висвітлені в наукових дослідженнях останніх 30 – 40 років. Однак науково-технічний прогрес, що пропонує нові методи застосування діалізних та фільтраційних технологій, спонукає спеціалістів до регулярного перегляду уніфікованих клінічних протоколів застосування програмного гемодіалізу, медикаментозної та нутрієнтної підтримки пацієнтів з термінальною ХНН. Разом з технічним удосконаленням діалізних технологій ускладнюються методи контролю за ефективністю лікування та гомеостазом пацієнтів. Необхідні більш глибокі знання про біохімічний та мікроелементний склад крові пацієнтів, для визначення ефективності сучасних діалізних технологій та прогнозування перебігу патологічного процесу. Слід зазначити, що сьогодні залишаються відкритими питання визначення «норми» для окремих мікроелементів (МЕ) в першу чергу - неесенціальних. Тому дослідження, що присвячене вивченню особливостей обміну МЕ в умовах програмного гемодіалізу у пацієнтів з

термінальною стадією ХНН, є безумовно актуальним. Разом з тим існують суттєві фінансові та технічні обмеження для проведення подібних досліджень в рамках вибіркового моніторингу ефективності лікування пацієнтів в умовах відділень гемодіалізу. Актуальність роботи також підтверджується статистикою захворюваності на ХНН в Україні та кількістю пацієнтів (4,5 тисячі станом на 1 січня 2013 року), що отримують лікування за допомогою програмних технологій в центрах гемодіалізу.

Усе вищезазначене дозволяє стверджувати, що виконана Макаровим Олексієм Олександровичем дисертація є актуальною для токсикології та охорони здоров'я населення України.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність.

Надана на рецензію дисертаційна робота по формі і викладенню відповідає офіційним вимогам до кандидатських дисертацій. В роботі використані сучасні методи лабораторного та статистичного дослідження, результати дослідження викладені в інформативних таблицях та діаграмах, методи дослідження достатньо обґрунтовані.

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 20 рисунками, містить 38 таблиць. Список використаних джерел містить 201 посилання, в тому числі 55 кирилицею, 146 – латиною. Оформлення дисертації цілком відповідає існуючим вимогам.

У **вступі** роботи обґрунтована актуальність наукової проблеми, сформувані мета та завдання досліджень, наведена інформація щодо наукової новизни та практичного значення дисертаційної роботи. Метою роботи було обрано визначення впливу діалітичних технологій на характер порушень мікроелементного складу крові та параметри ендотоксемії у пацієнтів з ХНН.

У **огляді літератури**, що викладений у першому розділі дисертації наведені сучасні наукові уявлення про порушення обміну мікроелементів

(МЕ) при ХНН VД стадії на фоні ендотоксикозу. Автором висвітлені дані щодо вмісту МЕ та його значення у підтримці гомеостазу, порушенні їх вмісту при різних захворюваннях, особливостей ендотоксикозу при ХНН, огляду екстракорпоральних методів гемокорекції та замісної ниркової терапії (ЗНТ) в лікуванні ендотоксикозу у хворих при ХНН VД стадії.

У **другому розділі** описані методи, об'єкти та обсяг досліджень. Даний розділ присвячений клініко-лабораторній характеристиці хворих з ХНН та методам терапії, що застосовується в клінічній практиці. Автор демонструє дизайн дослідження, розподіл пацієнтів за віком і статтю, причинами виникнення ниркової недостатності, тривалістю застосування замісної терапії. Розділ містить опис методів клініко-лабораторних досліджень (визначення вмісту МЕ, розрахунок індексів ендогенної інтоксикації та визначення клінічних показників). Автором надається характеристика методів замісної ниркової терапії у хворих при ХНН. У даному розділі вказується, що статистичний аналіз отриманих даних проведено із застосуванням методів непараметричної та параметричної статистики із застосуванням пакету програм Statistica 6.0.

Використані автором методи досліджень є сучасними та відповідають вирішенню поставлених завдань.

У **третьому розділі** викладені матеріали власних експериментальних досліджень щодо вмісту МЕ у крові дорослих пацієнтів при ХНН VД стадії та у контрольній групі. Також представлені параметри ендотоксемії у дорослих при ХНН VД стадії до та після застосування ЗНТ. Дослідженнями доведено, що серед есенціальних МЕ у дорослих пацієнтів при ХНН VД стадії у порівнянні з здоровими особами був достовірно збільшеним вміст цинку і марганцю, вміст селену – зменшеним. Серед неесенціальних МЕ відмічено збільшення вмісту алюмінію, кадмію, хрому, стронцію, барію, берилію, свинцю та зменшення вмісту миш'яку, нікелю і рубідію. У хворих дорослого віку при ХНН VД стадії після застосування ЗНТ спостерігалось достовірне збільшення показника лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ)

та зменшення показників ядерного індексу інтоксикації (ЯІІ) та гематологічного індексу інтоксикації (ГІІ). Показники ЛІІ та ЯІІ у хворих відповідали середній тяжкості ендотоксемії, а ГІІ – тяжкій токсемії, токсин-індукована цитолітична активність плазми за лабораторною градацією ендотоксемії відповідала тяжкій токсемії до та після застосування замісної терапії.

У **четвертому розділі** представлені власні дослідження щодо вмісту мікроелементів у крові пацієнтів дитячого віку при ХХН VД стадії та у контрольній групі. Також, представлені параметри ендотоксемії до та після застосування ЗНТ. Автор показав, що серед есенціальних МЕ у дітей при ХНН VД стадії вміст цинку був достовірно зменшеним. Серед неесенціальних МЕ достовірно збільшений був вміст алюмінію, кадмію, хрому, стронцію, свинцю, нікелю; зменшений вміст миш'яку, барію, рубідію, цезію. Встановлено, що у дітей виражена ендотоксемія тяжкого ступеню, що обумовлена накопиченням у крові ендотоксинів із розміром часток 10–200 нм.

У **п'ятому розділі** викладені результати досліджень впливу гемодіафільтрації (ГДФ) та гемодіалізу (ГД) на вміст МЕ у пацієнтів при ХНН. Встановлено, що процедура ГД у дітей при ХНН VД стадії супроводжується достовірним збільшенням вмісту в крові алюмінію і кадмію, зменшенням вмісту рубідію, стронцію на виході з гемодіалізаторів, а процедура ГДФ – зниженням рівня в крові цезію, миш'яку, барію на виході з гемодіафільтрів. Також автор демонструє, що у періоді між процедурами ГД у дорослих пацієнтів вміст кадмію і свинцю був більшим, ніж у пацієнтів, яким проводили ГДФ. При порівнянні зі здоровими особами виявилось, що на фоні застосування ГД у пацієнтів при ХНН VД стадії достовірно збільшується вміст алюмінію у 8,6 рази, а при застосуванні ГДФ - у 6,4 рази.

У **шостому розділі** розглядались результати досліджень взаємозв'язку між вмістом МЕ та змінами клініко-лабораторних показників у крові. Автором був встановлений позитивний кореляційний зв'язок між

наступними параметрами: низьким рівнем цинку, високим рівнем алюмінію та зниженням рівня гемоглобіну; кількістю лейкоцитів та вмістом хрому, миш'яку, стронцію; рівнем загального білка і вмістом хрому; активністю альфа-амілази та рівнем кадмію. Негативний кореляційний зв'язок був встановлений між вмістом загального білку в крові і рівнем барію. Дослідженнями було доведено, що тривала замісна терапія сприяє збільшенню в крові вмісту алюмінію та хрому. Автором встановлені показники стронцію, хрому, кадмію, алюмінію та співвідношення алюмінію/цинку, при яких реєструються достовірні зміни біохімічних показників крові.

У **сьомому розділі** роботи автором проведений **аналіз та узагальнення результатів** власних досліджень, що встановлюють вплив діалізних технологій лікування (ГД, ГДФ) у пацієнтів при ХНН VД стадії на вміст у крові неесенціальних МЕ та на показники ендотоксемії. Підкреслюється, що підвищення вмісту алюмінію, кадмію, хрому та стронцію у крові як у дітей, так і дорослих супроводжується змінами клініко-лабораторних показників та вимагає внесення відповідних коректив в програми лікування пацієнтів.

Вищезазначені положення викладені автором у 6-ти **висновках**, що є логічним підсумком результатів досліджень.

Практичні рекомендації включають 3 позиції, що можуть слугувати спеціалістам-клініцистам методичним підґрунтям під час складання плану лікування хворих з нирковою недостатністю із застосуванням діалізних технологій. Завершує наукову роботу список використаних інформаційних джерел, що укладений у порядку згадування та оформлений відповідно до сучасних вимог.

Наукова новизна дисертаційної роботи не підлягає сумніву. Автор уперше теоретично обґрунтував доцільність проведення комплексних досліджень впливу діалізних технологій (ГД та ГДФ) на вміст МЕ у крові та перебіг ендотоксемії у хворих з ХНН VД стадії. Запропоновані нові підходи

до встановлення критеріїв здійснення корекції вмісту МЕ, що спрямовані на підвищення ефективності лікування та поліпшення якості життя найбільш тяжкої категорії пацієнтів. Дисертантом отримані нові дані щодо концентрації МЕ у крові дорослих та дітей при ХНН VД стадії, зокрема виявлено залежність вмісту МЕ (зменшення та накопичення) від тривалості замісної терапії. Так вперше встановлена вибіркова здатність діалітичних технологій впливати на вміст крові 4-х есенціальних та 12-ти неесенціальних мікроелементів. Вперше встановлені кореляційні зв'язки між концентрацією 16-ти мікроелементів та показниками клініко-лабораторних досліджень у пацієнтів з ХНН VД стадії. Автором вперше досліджені особливості перебігу синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів різних вікових груп з патологією нирок в термінальній стадії.

Практичне значення роботи полягає у тому, що її результати можуть бути критеріями прийняття рішень щодо визначення виду замісної терапії і застосування фармакологічної та харчової підтримки пацієнтів з ХНН VД стадії. Отримані автором результати є цінними з наукової та практичної точки зору, так як проведення аналогічних досліджень в рамках моніторингу стану пацієнтів у відділеннях гемодіалізу в Україні не проводяться у зв'язку із технічною складністю та високою собівартістю. Автор вперше визначив критерії застосування ГД та ГДФ як методів ефективною корекції вмісту неесенціальних МЕ. Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику Українського дитячого центру клінічної токсикології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України та «Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України».

Теоретичне значення отриманих результатів полягає у поглибленні знань щодо особливостей перебігу ХНН в термінальній стадії на підставі контролю вмісту МЕ та ступеня ендотоксикозу. Доповнені існуючі знання про ефективність ГД та ГДФ в корекції вмісту неесенціальних та есенціальних МЕ. Отримані результати можуть бути основою для

удосконалення уніфікованих клінічних протоколів для пацієнтів нефрологічного профілю та стандартів надання медичної допомоги при ХНН у дорослих та дітей.

Автореферат дисертації відповідає чинним вимогам, в ньому повністю відображені основні наукові положення, отримані результати і рекомендації виконаного дисертаційного дослідження. Текст дисертації та автореферату викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю. Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрацій, списку літератури. Зміст автореферату та основні положення дисертації є ідентичними.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Автору вдалося досягти поставленої мети за рахунок чіткого формулювання завдань, адекватного підбору об'єкту, предмету та методів дослідження. Використана програма дослідження повністю забезпечила реалізацію поставленої мети на високому науково-методичному рівні. Висновки логічно пов'язані з результатами проведених досліджень. Аналізуючи дисертацію в цілому, слід зазначити, що автором проведена велика дослідницька робота, отримані достатньо обґрунтовані, з наукової точки зору, результати, що розширюють уявлення про характер порушень мікроелементного складу крові, параметри ендотоксемії у пацієнтів з ХНН та вплив на них сучасних діалітичних технологій.

Повнота викладу матеріалу в опублікованих працях. Основний зміст та положення дисертації опубліковані у 9-ти наукових роботах, із них 5 робіт надруковані у фахових виданнях, включених до затвердженого МОН України переліку, та 1 – у зарубіжному науковому виданні. Результати досліджень обговорені на конференціях різних рівнів.

Дисертаційна робота заслуговує на загальну позитивну оцінку, але відповідно до окремих фрагментів та положень роботи є **зауваження**, слід зупинитися на деяких з них.

1. Текст дисертаційної роботи містить поодинокі стилістичні та синтаксичні помилки.

2. В Розділі 1, п.1.1., що присвячений вмісту МЕ та їх значенню у підтримці гомеостазу, вказано: «єдині підходи до визначення поняття «норма» для неесенціальних МЕ не розроблені», однак автор в подальшому в розділах роботи 3 та 4 неодноразово застосовує фразу «...результати дослідження показали, що вміст есенціальних МЕ у крові був у межах фізіологічної норми...». Доцільно використовувати порівняння з показниками контрольної групи дослідження, яка безпосередньо була обрана для такого порівняння.

3. В Розділі 2, п. 2.3., що присвячений характеристиці методів екстракорпоральної детоксикації та замісної ниркової терапії у хворих при нирковій недостатності, відсутні дані про відповідність застосованих методів детоксикації до нормативів МОЗ України, а саме: наказу МОЗ України від 11.05.2011 р. №280/44 «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «нефрологія» (даний документ регламентує контроль ефективності ГД та ГДФ у дорослих з урахуванням уніфікованих індикативних показників: дози ГД - Kt/V , цільових рівнів сироваткового фосфору, гемоглобіну та ін.); наказу МОЗ України від 23.11.2011 р. №816 «Стандарт третинної медичної допомоги. Програмний гемодіаліз у дітей при хронічній хворобі нирок V стадії» (документ містить критерії ефективності діалізної терапії з урахуванням режиму проведення ГД, дози ГД, типу та площі поверхні діалізатору, складу діалізуючого розчину; харчового статусу дитини; синдрому хронічного запалення; хімічних і мікробіологічних параметрів води тощо). Дотримання стандартів є необхідною умовою для проведення досліджень впливу ГД та ГДФ на гомеостаз, враховуючи, що чисельними дослідженнями доведено, що водні контамінанти (метали, металоїди, нітрати, біологічні токсини тощо) суттєво

змінюють склад електролітів та МЕ плазми крові, впливають на якість ГД та тривалість життя пацієнтів.

Проте зазначені зауваження не знижують наукової цінності дисертаційної роботи і можуть бути усунені в процесі її підготовки до офіційного захисту.

В ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні **запитання**, на які дисертанту бажано відповісти в рамках дискусії:

1. Чи може ступінь порушення мікроелементного складу крові пацієнтів з термінальною ХНН бути використаним в якості прогностичного показника ефективності замісної терапії та тривалості життя пацієнта?
2. Які критерії застосовувалися в процесі прийняття рішення щодо обрання методу замісної терапії ГД та ГДФ у дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого віку?
3. Чи були ускладнення ГД та ГДФ або летальні випадки серед пацієнтів, їх причини?
4. За якими напрямками, на вашу думку, може здійснюватися корекція техніки проведення процедур замісної терапії у пацієнтів з метою мінімізації порушень мікроелементного складу крові?

Висновок.

Дисертація Макарова Олексія Олександровича «Порушення мікроелементного складу крові у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та ендотоксикозом на фоні застосування діалітичних технологій лікування» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія є закінченою, самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій наведено розв'язання актуального наукового завдання, а саме: встановлення впливу діалітичних технологій (гемодіалізу і гемодіафільтрації) на характер порушень складу мікроелементів та показники ендотоксемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

Оцінюючи дисертацію на відповідність чинним вимогам слід зазначити, що наукова робота оформлена належним чином і віддзеркалює особистий внесок автора в оптимізацію замісної ниркової терапії. Дисертація повністю відповідає чинним вимогам та заслуговує позитивної оцінки.

За своєю актуальністю, новизною, теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірністю та повнотою викладення в опублікованих працях, дисертаційна робота Макарова О.О. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (п.9 і п.11), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія.

кандидат медичних наук,
професор кафедри військової токсикології,
радіології та медичного захисту
Української військово-медичної академії

Курділь Н. В.

Підпис проф. Курділь Н.В.
підтверджую

04050, Київ, вул. Мельникова 24, тел./факс: +38(044) 489-16-34,
моб. (+38 050) 462 00 02, E-mail: kurdil_nv@ukr.net