

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача відділу пошкоджень опорно-рухового апарату та проблем остеосинтезу ДУ Інститут травматології та ортопедії НАМН України, заслуженого лікаря України **Калашнікова Андрія Валерійовича** на дисертаційну роботу аспіранта кафедри ортопедії та травматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика **Дударя Сергія Леонідовича “ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V-ГД СТАДІЇ”** поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.225 при Національному університеті охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота Дударя Сергія Леонідовича присвячена актуальному питанню сучасної медицини, а саме – лікування переломів кісток у хворих з хронічною хворобою нирок які лікуються гемодіалізом, яка досі залишається складною медичною і соціальною проблемою. Хронічна хвороба нирок – важке захворювання, яке характеризується безперервним прогресуванням. Неможливо повністю вилікувати хронічну хворобу нирок, оскільки втрата нефронів незворотна й процес ниркового фіброзу зазвичай прогресує. З прогресуванням хронічної хвороби нирок паралельно підвищується ризик виникнення переломів кісток у пацієнтів, що в свою чергу знижує рівень якості життя хворого, підвищує рівень смертності. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення важливого науково-практичного завдання в галузі сучасної ортопедії та травматології, а саме

профілактики та підвищення ефективності лікування переломів кісток у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V-ГД стадії шляхом діагностики та лікування мінерально-кісткових розладів (МКР), які виникають у діалітичних хворих, у поєднанні з сучасними ортопедичними методиками.

Викладена вище актуальність роботи обумовлює необхідність та доцільність даного дисертаційного дослідження.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційну роботу виконано на базі кафедри ортопедії та травматології НУОЗ ім. П. Л. Шупика МОЗ України. Представлена дисертантом робота виконана на високому науково-методичному рівні і відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Опубліковані праці результатів наукового дослідження відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року. Дисертаційна робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного інституту охорони здоров'я України ім П.Л.Шупика, кафедри ортопедії і травматології "Новітні алгоритми лікування ускладнень високоенергетичної травми опорно-рухового апарату 0110 U001825, (термін виконання 2020-2024 рр.) Автор виконавець фрагмента НДР.

Новизна представлених результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Отримані результати дисертаційного дослідження мають вагому теоретичну та практичну цінність. В роботі поєднані сучасні ортопедичні методики з терапевтичним лікуванням мінерально-кісткових розладів у хворих. Доведено що розлади мінерального обміну кісткової тканини зустрічаються в тому чи іншому ступені та вигляді у всіх хворих, які лікуються гемодіалізом.

Дисертантом вперше доведено збільшення рівнів прозапальних цитокінів у гемодіалітичних пацієнтів з переломами кісток, що свідчить про наявність хронічного запалення. Вперше вивчено роль про-антиоксидантного статусу у хворих з переломами стегнової кістки та доведено збільшення сироваткових прооксидантних маркерів. Автор вивчив незалежні предиктори переломів у хворих на ХХН –V, які лікуються гемодіалізом. Вперше було доведено, що комплексне лікування мінерально-кісткових розладів зменшує частоту переломів, достовірно знижує коефіцієнт ризику настання переломів кісток, а також поліпшує ефективність оперативного лікування переломів кісток та покращує показники якості життя.

Матеріали дисертації відображені у 10 наукових працях, зокрема 3 статті - у провідних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 7 статей - в журналах, індексованих у міжнародних наукометричних базах (Scopus), 1 стаття - у моноавторстві у міжнародних наукометричних базах (Scopus) та 5 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Публікації повністю висвітлюють основні положення та результати дисертаційного дослідження.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Висновки дисертаційного дослідження науково обґрунтовані, зроблені на основі обстеження 291 хворого, із них у 67 хворих були переломи кісток. Усі матеріали клініко-лабораторних досліджень, оброблені за допомогою сучасних статистичних методів і цілком відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Перелік оглянутої літератури містить 210 джерел.

Автор оволодів методологією наукового дослідження, що дало можливість якісно виконати поставлені завдання.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Дисертаційна робота виконана на достатньому науково-методичному рівні, що дало можливість автору отримати репрезентативні дані, виконати всі завдання, реалізувати поставлену мету. У роботі застосований широкий спектр досліджень: аналіз літературних джерел, статистичний аналіз первинного матеріалу, використані сучасні статистичні методи. Вживання у групах різних видів лікування аналізували за методом Каплана-Майєра. Якість життя пацієнтів оцінювали за анкетами SF-36 залежно від виду лікування переломів та лікування мінерально-кісткових розладів.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Автор отримав нові дані щодо ролі та місця лікування мінерально-кісткових розладів у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, що стало теоретичним і практичним підґрунтям зменшення частоти переломів загалом, а також покращення результатів хірургічного лікування цих пацієнтів та поліпшення якості їх життя.

Вперше встановлено, що порушення мінерального обміну створює підґрунтя для виникнення переломів кісток у хворих на ХХН, які лікуються гемодіалізом. Вперше доведено, що за наявності переломів кісток характерним є активація процесів хронічного запалення, достовірне збільшення сироваткових концентрацій прооксидантних маркерів, в той час як маркери антиоксидантного захисту є достовірно нижчими.

Автором продемонстровані критичні предиктори переломів кісток у хворих на ХХН–ВГД: вік понад 49 років, рівень лужної фосфатази понад 197,7 од/л, рівень вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л та альбуміну сироватки $\leq 31,4$ г/л.

Обґрунтована доцільність корекції мінерально-кісткових розладів. Визначена ефективність корекції, позитивний вплив на зменшення кількості переломів, а також покращення перебігу післяопераційного періоду та якості життя цих пацієнтів.

Комплексне лікування МКР полягає в призначенні фосфатбіндерів за умови гіперфосфатемії, кальційміметиків за умови вторинного гіперпаратиреозу та активаторів рецепторів Vit.D або Vit.D (за умови нормального рівня фосфору і кальцію у крові хворих).

Переконливо доведено що оперативне втручання на тлі застосування препаратів, які корегують мінерально-кісткові розлади має істотні позитивні результати та покращує якість життя (ЯЖ) в порівнянні з хворими, яким не корегують МКР. Кумулятивна виживаність при корекція МКР та оперативному лікуванні становила 95,0% проти 66,5% – в групі консервативної терапії ($p = 0,0249$). Середня тривалість життя хворих, прооперованих на фоні сучасного лікування МКР була достовірно більшою ($p < 0,0001$).

В роботі доведено, що якість життя пацієнтів з переломами залежить від обраної лікувальної тактики. Темпи покращення показників якості життя оперованих пацієнтів значно перевищують відповідні показники неоперованих: через 1 місяць після перелому оперовані пацієнти за рядом показників мають ЯЖ вищу, ніж неоперовані. Раннє оперативне лікування перелому є умовою ранньої реабілітації та відновленню всього комплексу показників ЯЖ: фізичних, психологічних, соціальних. Показники ЯЖ в групі хворих, яким проводилося сучасне лікування МКР в порівнянні з групою хворих без лікування МКР були достовірно кращі через 6 та 12 місяців після оперативного втручання.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Структура дисертації аспіранта Дударя Сергія Леонідовича відповідає вимогам оформлення дисертаційних робіт. Робота написана українською мовою; складається з наступних розділів: анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та

методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень та узагальненням одержаних результатів, висновків, списку джерел літератури, додатків. Розділи дисертації послідовно вирішують поставлену мету та завдання. Робота ілюстрована 32 таблицями і 49 рисунками. Список використаних джерел містить (210 джерела, з них 2 – кирилицею, та 208 – латиною).

В «Анотації» стисло викладені основні результати дисертаційного дослідження, новизна роботи та її практична значущість.

«Вступ» містить необхідні підпункти згідно вимогам.

Актуальність роботи окреслює основні напрямки роботи, мета визначена чітко. Задачі відповідають поставленій меті роботи. Визначені основні наукові, практичні досягнення роботи, викладений особистий внесок здобувача, оприлюднення результатів дослідження, кількість публікацій за темою роботи та їх обсяг.

Розділ I присвячений розгляду питань епідеміології та медико-соціальному значенню переломів кісток у хворих на хронічну хворобу нирок, інструментальні та лабораторні підходи прогнозування переломів у хворих на ХХН, маркерам ремоделювання кісткової тканини, додатковим маркерам прогнозування ризику переломів, оперативному та консервативному лікуванню переломів у пацієнтів з ХХН, що лікуються гемодіалізом.

У розділі 2– «Матеріали та методи дослідження» висвітлено дизайн проведеного дослідження, наведена інформація про застосовані клінічні та додаткові методи обстежень, сформульовані критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження. Наведена характеристика пацієнтів та їх розподіл за групами досліджень. В даному розділі описані методи фармацевтичної корекції мінерально-кісткових розладів, методи

операивних втручань, види та вибір методу залежно від виду та типу перелому, а також важкості стану пацієнта. Описані методи вивчення якості життя пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, а також методи статистичної обробки матеріалу.

Результати власних досліджень викладено у 4-х розділах.

Розділ 3. Особливості мінерального обміну, хронічного запалення та процесів окисного стресу у хворих на ХХН, які лікуються гемодіалізом та мають переломи кісток складається із наступних підрозділів:

3.1. Зміни мінерального метаболізму, рівня вітаміну D, лужної фосфатази у хворих, які лікуються гемодіалізом залежно від наявності/відсутності переломів крупних кісток скелета. 3.2. Показники хронічного запалення у хворих, які лікуються гемодіалізом залежно від наявності/відсутності переломів крупних кісток скелета. 3.3. Маркери окисативного стресу, які лікуються гемодіалізом залежно від наявності/відсутності переломів крупних кісток скелета

Розділ 4 Присвячений визначенню предикторів переломів у хворих на хронічну хворобу нирок, які лікуються гемодіалізом.

У розділ 5 представлені лікувальні підходи до мінерально-кісткових розладів у хворих. Визначена ефективність лікування фосфатбіндерами на частоту переломів. Проаналізований вплив тривалого застосування цинакальцету у хворих, які лікуються гемодіалізом на частоту переломів кісток. Також представлені результати впливу кальціміметика нової генерації - етелкальцетиду у хворих, які лікуються гемодіалізом на частоту переломів кісток.

Розділ 6 присвячений вивченню якості життя пацієнтів, які лікуються ГД з переломами залежно від тактики лікування (консервативного та операивного).

Закінчується робота аналізом та узагальненням результатів дослідження, висновками та практичними рекомендаціями. Перелік використаних у дисертації джерел літератури представлений сучасними публікаціями вітчизняних (2) та зарубіжних авторів (208), які оформлено згідно чинних вимог.

У підсумку хочу відзначити, що дисертація є першим закінченим дослідженням, присвяченим комплексному лікуванню переломів кісток у хворих на ХХН які лікуються гемодіалізом. Усі розділи дисертації відповідають змісту роботи, викладені послідовно. Представлений у розділах матеріал проілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Враховуючи те, що результати дисертаційного дослідження мають значне теоретичне, наукове та практичне значення, доцільно їх використовувати у навчальному процесі здобувачів вищої освіти в галузі охорони здоров'я, в практичній роботі ортопедів-травматологів.

Зауваження, щодо змісту та оформлення дисертації, запитання до здобувача. Принципові зауваження та заперечення відсутні. Наявні дрібні недоліки стилістичного та технічного характеру, що ніяким чином не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи. У порядку дискусії було б бажано отримати відповідь на такі запитання:

1. Які на Вашу думку оптимальні часові критерії проведення оперативних втручань у хворих, що знаходяться на гемодіалізі? Операцію доцільніше проводити на фоні сеансів гемодіалізу, або краще зробити перерву на 3-5 діб перед операцією?
2. Які найчастіші ускладнення виникали у ваших хворих у ранньому, пізньому та відділеному післяопераційному періоді?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Автор не порушував принципи академічної доброчесності під час виконання дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Дударя Сергія Леонідовича на тему «ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VГД СТАДІЇ» було перевірено на ознаки плагіату за допомогою програми AntiPlagiarism, отримано висновок про оригінальність тексту.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Дударя Сергія Леонідовича на тему «ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V-ГД СТАДІЇ», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною самостійною науковою роботою, у якій на високому науковому та методологічному рівні з високим ступенем вірогідності розроблено та обгрунтовано вирішення важливого питання: профілактики та покращення результатів лікування переломів кісток у хворих на хронічну хворобу нирок, які лікуються ГД, шляхом поєднання сучасних ортопедичних методик та лікування мінерально-кісткових розладів.

Дисертація виконана на достатньому для репрезентативних висновків клінічному матеріалі, сучасному науковому рівні з застосуванням лабораторних, імунологічних, біохімічних методів дослідження, клінічних та статистичних методів. Статистична обробка результатів дослідження підтверджує вірогідність роботи. Мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені, висновки обгрунтовані і відповідають завданням дослідження. Опубліковані роботи відображають основний зміст дисертації. Результати роботи є важливим внеском для медичної науки, для закладів

охорони здоров'я. Їх можна рекомендувати для широкого впровадження в клінічну практику.

Таким чином, автор наукового дослідження вирішує одне з актуальних завдань сучасної ортопедії та травматології - підвищення профілактики та покращення результатів лікування переломів кісток у хворих на хронічну хвороби нирок, які лікуються ГД, що повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. No 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом МОН України No40 від 12.01.2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.). Аспірант Дудар Сергій Леонідович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Ортопедія та травматологія".

Опонент:

**доктор медичних наук, професор,
завідувач відділу пошкоджень опорно-
рухового апарату та проблем
остеосинтезу ДУ «Інститут
травматології та ортопедії НАМН
України», заслужений лікар України**

Калашніков А.В.

Підпис професора Калашнікова А.В. завідувача

Ст. інспектор
відділу кадрів



В. А. Савченко