

## **В І Д Г У К**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора**

**Більченко Олександра Вікторовича**

завідувача кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної  
медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти  
МОЗ України,

**на дисертаційну роботу Валковської Т.Л. на тему: «Структура  
мінерально – кісткових порушень та диференційовані підходи до їх  
корекції у хворих на ХХН 5Д стадії»**

подану до захисту на спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04  
при Харківському національному медичному університеті на отримання  
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю  
14.01.37 – нефрологія.

**Актуальність теми дисертації та отриманих результатів.** Хронічна хвороба нирок є важливою медичною і соціальною проблемою сучасної медицини, оскільки вона виявляється у 10-11% дорослого населення та призводить до значного збільшення серцево-судинних катастроф та розвитку термінальних захворювань нирок з необхідністю проведення ниркової замісної терапії на яку витрачається на разі 2% бюджету охорони здоров'я. Більш того, поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) 5 ст. в Україні тільки за останні 5 років збільшилася в 1,5 рази (з 9.7 до 14.8 на 100 тис. населення).

Одним з найважливіших ускладнень ХХН є розвиток мінерало-кісткових порушень внаслідок дисбалансу фосфорно-кальцієвого обміну. Поняття мінерально-кісткової хвороби у хворих на ХХН, було введено в 2006 р. всесвітньою експертною групою KDIGO з метою розробки методів діагностики та корекції. При пошкодженні нирок знижується кількість функціонуючих клубочків, і нормальний рівень фосфатів підтримується за рахунок зниження каналцевої реабсорбції під впливом фосфатоніна і ПТГ та на стадії 3а ХХН виявляється збільшення рівня фосфатоніна. Ефект фосфатоніна обмежений дефіцитом білка «klotho» і ПТГ стає головним механізмом підтримки гомеостазу фосфатів, його рівень в плазмі



збільшується на стадії 3б ХХН. На стадії 4-5 ХХН, цей механізм перестає справлятися адекватно з регуляцією обміну фосфатів і розвивається гіперфосфатемія незважаючи на високий рівень ПТГ і фосфатоніна. Починає знижуватися рівень кальцію в плазмі, що призводить до резорбції кальцію з кісток і відкладення його в стінках судин. Судинний кальциноз розглядається як системний маркер мінеральних і кісткових порушень при ХХН і призводить до катастрофічного збільшення кількості серцево-судинних подій. Зниження мінеральної щільності кістки веде також до підвищеного ризику переломів, а річна виживаність після переломів великих трубчастих кісток у хворих на хронічному гемодіалізі не перевищує 50%.

Основою діагностики мінерало-кісткових порушень є визначення лабораторних показників, що характеризують фосфорно-кальцієвий обмін, але вони дають інформацію запізно, тому триває пошук нових маркерів серед яких найбільш перспективним є остеопонтин (ОП) - глікопротеїн, що експресується в різних типах клітин у тварин та людей, включаючи кісткові, імунні, гладком'язові, епітеліальні та ендотеліальні клітини та в нирках (у висхідному відділі петлі Генле та в дистальних відділах нефронів) і виявляється в сечі. Білок відіграє важливу роль у мінералізації та резорбції кісток. Крім того, ОП бере участь у регуляції імунітету та запалення, ангіогенезі та апоптозі. Було продемонстровано, що ОП та деякі поліморфні варіанти гена ОП пов'язані з патогенезом та прогресуванням багатьох розладів, таких як рак, аутоімунні, нейродегенеративні та серцево-судинні захворювання. Більше того, нещодавні дослідження показали, що ОП пов'язаний з патогенезом ниркової недостатності. Остеопонтин та його роль продовжує активно вивчатися у хворих з захворюваннями нирок, тому, цей біологічний маркер є перспективним для кількісного вивчення та визначення його ролі у розвитку кістково-мінеральних порушень у пацієнтів на нирково-замісній терапії.

Викладене свідчить про безперечну актуальність дисертаційної роботи Валковської Т.Л., оскільки вона вирішує актуальну проблему сучасної



нефрології, а саме, підвищення ефективності та індивідуалізації підходів до лікування хворих на ХХН 5Д стадії шляхом вивчення впливу мінеральних порушень та остеопонтину на ренальну остеодистрофію та серцево-судинну кальцифікацію.

**Зв'язок теми з науковими програмами. Особистий вклад автора.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри фармакології та медичної рецептури «Теоретично-експериментальне обґрунтування нефропротекторної дії лікарських засобів специфічної та неспецифічної дії при патології нирок» (№ державної реєстрації 0115U000234). Дисертантка є співвиконавцем цієї теми.

**Особистий внесок здобувача у виконання роботи.** Здобувачем обрано напрямок наукового дослідження, обґрунтовано актуальність теми, сформульовано його мету та завдання. Розроблено карту обстеження пацієнтів, особисто проведено відбір та формування груп хворих, виконано їх клінічне та інструментальне обстеження. Здобувачем особисто сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку одержаних результатів, проаналізовано та узагальнено отримані дані, сформульовано висновки і розроблено практичні рекомендації. Результати дослідження впроваджено у практичну роботу закладів охорони здоров'я, підготовлено наукові праці у фахових виданнях.

**Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** У представленій роботі вперше на високому методичному рівні, значному за обсягом контингенті обстежених хворих з хронічною хворобою нирок 5Д стадії встановлені кореляційні зв'язки між показниками фосфорно - кальцієвого обміну, інтенсивністю судинної кальцифікації, зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та рівнем остеопонтину сироватці крові.

Уточнені дані щодо основних типів ренальної остеодистрофії у пацієнтів з ХХН VД стадії, а саме: у більшості хворих діагностували фіброзний остеїт



як при лікуванні гемодіалізом (84,6%), так і перитонеальним діалізом (75,6%), частка пацієнтів з адинамічним захворюванням кісток була більшою на перитонеальному діалізі (24,4%), ніж на гемодіалізі (15,4%).

Вперше встановлено, що при лікуванні діалізом переважали пацієнти з рівнем остеопонтину < 300 нг/мл, рівень остеопонтину > 300 нг/мл частіше зустрічався у пацієнтів на перитонеальному діалізі (39%) ніж у пацієнтів на гемодіалізі (18,9%). Узагальнення результатів проведеного дослідження дозволило запропонувати зв'язок рівня остеопонтину з серцево-судинною кальцифікацією та ренальною остеодистрофією, що дозволяє визначити індивідуальний прогноз перебігу МКХ у хворих на ХХН 5Д стадії та сприяє більш ретельному контролю за показниками мінерального метаболізму, покращенню проведення профілактики ускладнень з боку серцево-судинної системи та кісткової тканини.

**Практична цінність положень, результатів і висновків дисертаційної роботи.** Отримані автором результати дозволили запропонувати для клінічної практики комплекс рекомендацій, спрямованих на оптимізацію неінвазивних методів діагностики мінерально-кісткових порушень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5Д стадії. Автором рекомендоване визначення рівня остеопонтину в період лікування мінерально-кісткових порушень раз на три місяці з метою прогнозування ризику неефективності терапії та оцінки ступеню прогресування ренальної остеодистрофії та метастатичної кальцифікації.

Результати дослідження впровадженні в роботу відділення нефрології та перитонеального діалізу, відділення гемодіалізу, відділення трансплантації Обласного медичного клінічного центру урології та нефрології ім. В.І. Шаповала, м Харків; відділення хірургії та трансплантації обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, м. Дніпропетровськ; відділення трансплантації нирки ДУ «Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», м. Київ.



**Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації.** В дисертаційній роботі обстежено достатню кількість хворих (108), обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення. З точки зору коректності наукової методології дисертаційна робота не викликає зауважень. Дизайн дослідження, групи порівняння сформовані коректно. Мета та завдання дослідження чітко сформульовані автором. Методи дослідження та статистичної обробки даних, що використовувалися у роботі, адекватні поставленим завданням, а дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Результати власних досліджень викладені грамотно. Висновки логічно впливають з результатів власних досліджень, відповідають поставленим завданням.

Автором проаналізований вплив «класичних» для хронічної хвороби нирок факторів прогресування мінерально-кісткових порушень. Проведена оцінка показників остеопонтину в залежності від показників мінеральної щільності кісткової тканини та ступеня серцево-судинної кальцифікації.

В огляді літератури автором послідовно й достатньо повно викладені дані літератури щодо мінерально-кісткових порушень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок і впливу показників фосфорно-кальцієвого обміну на їх розвиток. Дані літератури проаналізовані на підставі сучасного стану проблеми за останні роки.

У відповідності до сформульованої мети і завдань дисертації, автором проведені лабораторні дослідження (рівень кальцію, фосфору, паратіреоїдного гормону, лужної фосфатази, кальцій-фосфорного множення, остеопонтину).

Математична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 10.0 з урахуванням методологічних вимог Міжнародного конгресу з гармонізації клінічних досліджень – ICH GCP. При створенні бази даних використовувався редактор електронних таблиць Microsoft Office Excel 2007.



Кількісні дані представлені в вигляді  $M \pm \delta$ , де  $M$  - вибіркоче середнє,  $\delta$  - стандартна помилка середньої. Порівняльний аналіз за кількісними ознаками між трьома групами здійснювався за допомогою критерію Краскала-Уолліса. Для попарного порівняння застосовувався критерій Манна-Уїтні для незалежних змінних або критерію Wilcoxon для залежних змінних. Критичний рівень значущості p-value для всіх використовуваних процедур статистичного аналізу брали рівним 0,05.

Методологічна побудова дисертації з аналізом груп хворих з різними проявами мінерально-кісткових порушень дозволило автору обґрунтувати оцінку ефективності інструментальних (УЗД серця, оглядова рентгенографія черевного відділу хребта, денситометрія) та лабораторних досліджень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на основі вивчення показників фосфорно-кальцієвого обміну та рівня остеопонтину в сироватці крові.

**Структура і зміст дисертації, дотриманість вимог ДАК України щодо оформлення дисертації.** Дисертація викладена літературною українською мовою. Звіт по проведеній дисертаційній роботі побудований за традиційним планом. У введенні обґрунтована необхідність дослідження, сформульована мета і завдання роботи, наводяться дані про наукову новизну і практичну значимість роботи.

У розділах, присвячених розробці оригінальних даних власних досліджень, автором проаналізована роль фосфорно-кальцієвих порушень в розвитку ренальної остеодістрофії та серцево-судинної кальцифікації. Встановлені кореляційні зв'язки між показниками фосфорно-кальцієвого обміну, мінеральною щільністю кісткової тканини, інтенсивністю судинної кальцифікації та рівнем остеопонтину сироватці крові.

Дисертація викладена на 164 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку



використаних джерел, який налічує 224 посилань (53 кирилицею, 201 латиницею). Роботу проілюстровано 29 таблицями, 49 рисунками.

Дисертаційна робота Валковської Т.Л. є закінченою науковою працею з чітко сформульованими метою й завданнями, методологічним обґрунтуванням їх рішень, логічною побудовою обговорення результатів власних спостережень, висновків, які впливають із результатів роботи.

Автореферат та опубліковані наукові праці повністю відображають основний зміст дисертації.

**Аналіз публікацій автора за темою дисертації.** Положення дисертації достатньо повно викладені в наукових публікаціях та обговорені на наукових форумах. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць, зокрема 6 статей у провідних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 2 статті в журналах, індексованих міжнародними наукометричними базами, 2 статті у моноавторстві та 12 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Вищенаведене дає можливість вважати, що дисертація виконана на достатньому методичному рівні, а сформульовані в ній положення, висновки та рекомендації є науково обґрунтованими.

**Зауваження та запитання.** Дисертаційна робота Валковської Тетяни Леонідовні виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України (науковий керівник кандидат медичних наук, Лісова Г. В., старший науковий співробітник кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза) на високому методичному рівні.

Дисертаційна робота написана українською мовою, зустрічаються лише поодинокі орфографічні помилки та стилістичні недоліки, проте це ніяк не впливає на вагомість представлених даних.

Суттєвих зауважень стосовно наукової і практичної цінності дисертаційної роботи немає.



При аналізі роботи виникли деякі **зауваження**, які не є принциповими і не зменшують позитивну загальну оцінку дисертації:

1. В дисертації зустрічаються деякі поодинокі стилістичні огріхи, зокрема використання термінів, які не є загально-прийнятими.
2. Велика кількість цифрових даних наведена в тексті дисертаційної роботи. Для кращого сприйняття отриманих даних бажано було б частину цих даних представити у вигляді таблиць, або графіків.
3. В деяких таблицях не надається статистична оцінка вірогідності наведеного матеріалу.

При рецензуванні виникли такі **запитання**:

1. Яка причина того що у хворих на перитонеальному діалізі спостерігалась помірна кальціфікація, а на програмному гемодіалізі виражена. Чи впливав метод замісної ниркової терапії на ступінь вираженості кальціфікації?
2. Чи спостерігались у ваших хворих включених в дослідження серцево-судинні події та чи була залежність їх виникнення від рівня остеопонтину?
3. Які показники фосфорно-кальцієвого обміну були найбільш інформативними та чи корегували вони з рівнем остеопонтину?

Наведені зауваження та дискусійні запитання не знижують наукової новизни і цінності висновків, отриманих автором у результаті проведеного дослідження.

**Висновок:** Дисертаційна робота Валковської Тетяни Леонідовни «Структура мінерально-кісткових порушень та диференційовані підходи до їх корекції у хворих на ХХН VД стадії», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14. 01. 37 – нефрологія є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати. За актуальністю, новизною, обсягом проведених



досліджень, науковим та практичним значенням вона повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затверженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 та №666 від 19.08.2015 р., що пред'являються до кандидатських дисертацій, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

**Завідувач кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктор медичних наук, професор**

Вчений секретар

**О. В. Більченко**

