

## ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Дудар Ірини Олексіївни на дисертаційну роботу Валковської Тетяни Леонідовни «Структура мінерально-кісткових порушень та диференційовані підходи до їх корекції у хворих на ХХН VД стадії», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14. 01. 37 – нефрологія у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**Актуальність питання.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я, на сьогодні поширеність ХХН сягає 14-18% у популяції. Життя понад 1,75 млн. з них триває лише завдяки нирково-замісній терапії (НЗТ), в Україні щорічно з'являється 650 пацієнтів на 1 млн. населення, яким починають лікування НЗТ. Незважаючи на досягнення в сфері діалітичних технологій, виживання та якість життя хворих бажають кращого. Залишаються високими показники коморбідності, смертності (> 20% щорічно та в 10 разів перевищують цей показник в загальній популяції), низькими - показники виживання та якість життя. Важливим коморбідним станом у хворих, які лікуються діалітичними методами, є порушення кістково-мінерального обміну, що неминуче виникають при ХХН, та тісно пов'язані з кардіоваскулярними ускладненнями, які є основною причиною смерті діалітичних хворих.

Саме тому дана робота, в першу чергу її мета - підвищення ефективності лікування та диференційований підхід до лікування хворих на ХХН VД стадії шляхом вивчення впливу мінеральних порушень та остеопонтину на ренальну остеодистрофію та серцево-судинну кальцифікацію, є надзвичайно актуальними, та в кінцевому варіанті будуть сприяти зниженню серцево-судинної і загальної смертності хворих, поліпшенню якості їх життя, зниженню витрат на госпітальне лікування ниркової остеодистрофії.

**2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами наукових досліджень.** 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). Здобувач є співвиконавцем теми. Здобувач проводила аналіз наукової літератури за проблемою, патентно-інформаційний пошук, приймала участь у проведенні відбору та формуванні груп пацієнтів, клінічному обстеженні хворих, з подальшою інтерпретацією отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров'я.



**3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Дисертаційна робота Валковської Тетяни Леонідовни виконана на достатньому клінічному та лабораторному матеріалі, було обстежено 108 пацієнтів з ХХН VД стадії (56 хворих отримували ПАПД, 52 пацієнта - ГД).

Поставлені завдання розв'язано із залученням сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження та за допомогою сучасних статистичних підходів на основі принципів доказової медицини, відповідно меті дисертації.

Здійснений старанний клінічний науковий аналіз отриманих результатів та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках, що дає підстави вважати, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації є належно аргументовані.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації обґрунтована вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети і завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані за суттю переконливо.

**4. Наукова новизна роботи не викликає сумніву.** Уперше встановлено значення рівня остеопонтину у сироватці крові хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. Вперше продемонстровано, що підвищення рівня остеопонтину у плазмі крові хворих на ХХН VД стадії, ускладненої мінерально-кістковими порушеннями свідчить про наявність серцево-судинної кальцифікації. Виявлено взаємозв'язок між підвищеним вмістом остеопонтину сироватки крові і зниженням мінеральної щільності кісткової тканини на підставі даних ультразвукової денситометрії за показником T-критерію.

Вперше показано зв'язок рівня остеопонтину з серцево-судинною кальцифікацією та ренальною остеодистрофією, що дозволяє визначити індивідуальний прогноз перебігу мінерально-кісткової хвороби у хворих на ХХН VД стадії та сприяє більш ретельному контролю мінерального метаболізму, покращенню проведення профілактики ускладнень з боку серцево-судинної системи та кісткової тканини.

Вперше встановлено прогностичне значення рівня остеопонтину у хворих на ХХН VД стадії з мінерально-кістковими порушеннями та можливістю їх медикаментозної корекції.

Виявлено відсутність достовірної діагностичної значимості вихідного рівню остеопонтину у випадку динамічного захворювання кісток незалежно від виду діалізу.

В роботі ще раз продемонстровано, що основними типами ренальної остеодистрофії у пацієнтів з ХХН VД стадії, є фіброзний остеїт як при лікуванні гемодіалізом (84,6%), так і перитонеальним діалізом (75,6%), частка пацієнтів з динамічним захворюванням кісток була більшою на перитонеальному діалізі (24,4%), ніж на гемодіалізі (15,4%).



Визначено, що перебіг ХХН VД стадії супроводжується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини і патогенетично пов'язаний з основними клініко-лабораторними показниками фосфорно-кальцієвого обміну: з рівнем Са, Р, Са×Р добутку та показниками лужної фосфатази.

Доповнені дані щодо поширеності серцево-судинної кальцифікації у хворих на нирково-замісній терапії: на перитонеальному діалізі переважають хворі з помірною кальцифікацією (58,5% з помірною, а 41,5% з вираженою), на гемодіалізі – з вираженою кальцифікацією (40,4% з помірною, а 59,6 – з вираженою). Встановлено, що найбільш значущими показниками, інтенсивності серцево-судинної кальцифікації не залежно від виду НЗТ є показники загального Са, Р, Са×Р добутку. Виявлено, що більш виражений рівень кальцифікації черевного відділу аорти взаємопов'язаний зі зниженням мінеральної щільності кісток у пацієнтів з фіброзним остейтом які лікуються гемодіалізом.

**5. Практичне значення одержаних результатів.** З метою прогнозування ризику серцево-судинної кальцифікації та уточнення темпів ремоделювання кісткової тканини доведено доцільність додаткового визначення остеопонтину у плазмі крові, що дозволяє лікарю-клініцисту підвищити прогностичні можливості контролю за динамікою вищевказаних порушень під впливом лікування у пацієнтів з хронічною хворобою нирок.

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.

**6. Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота 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 254 посилань (53 кирилицею та 201 латиницею). Роботу проілюстровано 29 таблицями та 49 рисунками.

Вступ структурований згідно вимог МОН. Здобувачка висвітлює актуальність дослідження, новизну отриманих результатів та їх практичну значущість, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, які відповідають назві дисертаційної роботи.

**Розділ 1** «Мінерально-кісткові порушення в структурі хронічної хвороби нирок» написаний на 18 сторінках, містить аналіз основних наукових праць в обраному науковому напрямку, написаний з посиланням на літературні джерела переважно останніх 5 років. В розділі розглядаються питання ХХН, як медичної та соціальної проблеми, особливості порушень фосфорно-кальцієвого обміну при ХХН, види ренальної остеодистрофії, вплив мінерально-кісткових порушень на судинну кальцифікацію та кальцифікацію



серцевих структур у пацієнтів з ХХН, остеопонтин при ХХН і його вплив на розвиток кістково-мінеральних і кардіоваскулярних ускладнень, роль корекції фосфорно-кальцієвих порушень у структурі мінерально-кісткових порушень. У якості зауваження до розділу слід зазначити, що не дивлячись на сучасний та скрупульозний виклад літератури у огляді відсутній критично-аналітичний погляд на невідомі та суперечливі факти, які б обґрунтовували правильність вибраного напрямку дослідження. Розділ містить деякі стилістичні огріхи.

**Розділ 2** присвячено опису клінічного матеріалу та методам, які використовувала здобувачка в ході дослідження. Матеріали та методи дослідження викладені на 10 сторінках. Для вирішення поставлених завдань було обстежено 108 пацієнтів з ХХН VД стадії (56 хворих отримували ПАПД, 52 пацієнта - ГД). Критеріями виключення були пацієнти віком до 18 і старше 80 років; пацієнти, що мали ХХН I-IV стадії та ХХН V стадії, які не отримували НЗТ; пацієнти з тривалістю ЗНТ менше 3 місяців; пацієнти, які мають: ураження кісток, не пов'язані з ХХН (первинний гіперпаратиреоз, мієломна хвороба), патологію паращитоподібних залоз, не пов'язану з ХХН, онкологічні захворювання.

Ретельно проаналізовані групи хворих за видом НЗТ, нозологією, статтю та віком, за типом ураження скелету, за ступенем кальцинозу та рівнем остеопонтину.

Чітко описані методи обстеження хворих, включаючи оцінку мінерально-кісткових порушень рівня остеопонтину оцінка ступеня кальцинозу серця та черевної артерії а також терапевтичні втручання. Усі хворі проходили лікування відповідно до протоколів лікування, що затверджені МОЗ України.

**Розділ 3** (12 сторінок) присвячений аналізу впливу фосфорно-кальцієвих порушень на стан кісток у пацієнтів ХХН VД стадії. Проводилась оцінка кореляційних зв'язків між показниками мінерального обміну у пацієнтів на нирково-замісній терапії.

На підставі отриманих результатів авторка стверджує, що перебіг ХХН VД стадії супроводжується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, що постає важливим клінічним синдромом і патогенетично пов'язаний з основними клініко-лабораторними показниками фосфорно-кальцієвого обміну. Кісткова тканина виступає органом мішенню при ХХН VД стадії, на яку реалізують свій вплив істотні порушення кальцій-фосфорного обміну. ХХН постає незалежним фактором розвитку остеопенії і остеопорозу.

**Розділ 4** (12 сторінок) присвячений аналізу впливу фосфорно-кальцієвих порушень на розвиток серцево-судинної кальцифікації у пацієнтів з ХХН VД стадії. У діалізних хворих з високою частотою виникає серцево-судинна кальцифікація. На перитонеальному діалізі переважали хворі з помірною кальцифікацією (58,5% з помірною, а 41,5% з вираженою), а на гемодіалізі – з вираженою кальцифікацією (40,4% з помірною, а 59,6 – з вираженою).



У пацієнтів на перитонеальному діалізі з помірною кальцифікацією виявлено достовірне ( $p < 0,01$ ) підвищення рівнів P, ПТГ, ЛФ, Ca $\times$ P-добутку, зниження T-критерію денситометрії та збільшення балів кальцифікації за даними УЗД серця та рентгенографії черевного відділу аорти.

Отримані дані дають можливість прийти до висновку, що найбільш значущим показником, що відображає інтенсивність серцево-судинної кальцифікації не залежно від виду НЗН є кальцієво-фосфорний добуток, що знайшло підтвердження у роботах Riberiob і співавт., Rostand і співавт., Block і співавт., (при проведенні багатоступінчастого регресійного аналізу встановили, що найбільш значущим чинником в розвитку кальцифікації серцево-судинної системи є підвищення концентрації Ca $\times$ P добутку).

**Розділ 5** «Прогностична значимість підвищеного рівня остеопонтину у хворих з ХХН VД стадії». Дані цього розділу показали, що остеопонтин можливо використовувати як маркер серцево-судинної кальцифікації у хворих на фіброзний остейт, що отримують НЗТ методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу, а також для оцінки виразності кальцифікації клапанів серця та зниження мінеральної щільності кісток у хворих на гемодіалізі.

Остеопонтин може бути використаний як ранній маркер розвитку порушень мінерального обміну у пацієнтів із ХХН V Д стадії, а отже включений в перелік скринінгових досліджень для пацієнтів цієї когорти з метою виявлення осіб з високим ризиком раннього розвитку мінерально-кісткових порушень та застосування диференційованих підходів лікування певних підгруп хворих з ХХН.

**Розділ 6.** «Вплив медикаментозної корекції на показники мінерально-кісткових порушень у хворих на ХХН VД стадії». В розділі проводиться аналіз показників мінерального обміну та інструментальних досліджень на тлі медикаментозної корекції у пацієнтів на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі та на гемодіалізі. Проведена оцінка ризику неефективності фармакотерапії в залежності від рівня остеопонтину у пацієнтів на замісній нирковій терапії.

**7. Повнота викладу основних наукових положень висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях.** Отримані у роботі фактичні дані та теоретичні узагальнення у повній мірі відображені у 18 наукових працях, зокрема 6 статтях у провідних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 2 статті в журналах, індексованих у міжнародних наукометричних базах, 2 статті у моноавторстві та 12 тез у матеріалах конгресів та конференцій. В опублікованих працях висвітлені усі отримані результати, матеріали даної наукової роботи докладно були обговорені на наукових форумах спеціалістів внутрішньої медицини та нефрології різного рівня.

**8. Запитання та зауваження щодо змісту дисертації.** Дисертація написана у відповідності до вимог МОН України, суттєвих зауважень, які б



вплинули на цінність роботи немає. У процесі дискусії бажано було б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Остеопонтин - це цитокін, який підвищується внаслідок недостатньої корекції мінерально-кісткових порушень, або це показник несприятливого перебігу мінерально-кісткових порушень у хворих, які лікуються гемодіалізом та перитонеальним діалізом?

2. У практичній рекомендації 2 - рекомендується визначення рівня остеопонтину в період лікування мінерально-кісткових порушень раз на три місяці. Яка тактика лікаря, якщо рівень остеопонтину залишається високим, не дивлячись на адекватну терапію мінерально-кісткових порушень?

3. Чи є особливості корекції фосфорно-кальцієвих порушень у пацієнтів на додіалізних стадіях (рекомендація № 3)?

### **Зауваження:**

1. В роботі є окремі стилістичні огріхи (хворі з ХХН, потрібно хворі на ХХН та ін.), деякі русизми, які не зменшують позитивного враження від роботи та не впливають на суть роботи.
2. Я вважаю, що більш доцільною назвою дисертації було б: «Клініко – прогностична значимість остеопонтину в корекції мінерально-кісткових порушень у хворих на ХХН VД стадії»

Вказані зауваження не носять принциповий характер і не знижують наукову та практичну значимість роботи.

**ВИСНОВОК:** Дисертаційна робота Валковської Тетяни Леонідівни «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 відділу еферентних технологій  
ДУ «Інститут нефрології НАМН України»  
д.мед.н., професор

Підпис *І.О. Дудар*  
Затверджую  
Учений секретар



І.О. Дудар