

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Оспанової Тетяни Сунгашевни на дисертаційну роботу
Якименко Юлії Сергіївни «Оптимізація лікування діабетичної нефропатії у
поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням змін фосфорно-кальцієвого
обміну та концентрації фактора росту фібробластів 23»,
яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у
Харківському національному медичному університеті МОЗ України
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби

Актуальність дослідження.

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) і його ускладнень, невинне зростання захворювання на ЦД в усьому світі представляє глобальну загрозу здоров'ю людства. За прогнозами Міжнародної діабетичної асоціації до 2040 року кількість хворих з діабетом у світі збільшиться з 415 млн нині до 642 млн чоловік.

В Україні ЦД також займає головуючі позиції за поширеністю після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Майже 3% від первинної інвалідності дорослого населення України є наслідком захворювання на ЦД. За даними Американської діабетичної асоціації (2016) у 40% хворих на ЦД розвивається діабетична нефропатія (ДН), яка характеризується ураженням клубочків і тубуло-інтерстиціальної тканині та прогресує до термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН).

ХХН є важливою проблемою сучасної медицини. Згідно даних світової статистики поширення ХХН становить до 15% від загальної чисельності населення і сягає 30–40% осіб похилого віку. В Україні на сьогоднішній день налічується понад 500 тис. хворих на ХХН, частина з яких не може отримати спеціалізовану медичну допомогу. Понад 50% в структурі ХХН належить ДН. Розвиток ДН у хворих на ЦД суттєво підвищує кардіоваскулярний ризик завдяки наявності низки метаболічних порушень.

З іншого боку, гіпертонічна хвороба (ГХ) є найпоширенішим неінфекційним захворюванням в світі. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України в 2017 році зареєстровано 10416308 пацієнтів на ГХ. Доведено, що взаємозв'язок між ГХ та ураженням нирок призводить до прогресування як ХХН, так і кардіоваскулярної патології. Артеріальна гіпертензія (АГ) та ЦД 2-го типу на сьогодні відіграє вагомe значення у розвитку нефропатії та формуванні ХХН. З іншого боку, нефропатія ускладнює перебіг і АГ, і ЦД 2-го типу.

Актуальність проведеного дослідження насамперед обумовлена тим, що здобувачем здійснена спроба оптимізувати діагностику та лікування хворих на ДН в умовах коморбідності. Проблема коморбідності залишається надзвичайно актуальною в сучасній медицині, а ДН та ГХ вважаються найбільш поширеними захворюваннями дорослого населення розвинутих країн і пацієнти даного профілю, перебуваючи переважно в працездатному віці, швидко піддаються інвалідизації і втрачають свою соціальну активність.

Неминучим наслідком прогресування ДН стає порушення обміну фосфору та кальцію. Згідно сучасних уявлень регуляція фосфорно-кальцієвого обміну здійснюється не тільки завдяки паратиреоїдному гормону та вітаміну D, але й за участі нових метаболічно-активних речовин - так званих фосфатонінів. Фактор росту фібробластів 23 (Fibroblast growth factor - FGF23) - циркулюючий ендокринний регулятор ниркового метаболізму фосфатів. Крім того, результати численних досліджень пов'язують FGF23 із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень та смертністю.

Майже відсутні дані стосовно впливу медикаментозної терапії на FGF23 в контексті порушень мінерального обміну та розвитку серцево-судинних ускладнень. Вдосконалення лікувально-профілактичних стратегій, особливо у хворих з коморбідною патологією, безперечно є актуальною та своєчасною задачею сучасної медицини.

Тому, дослідження ефективності лікування хворих на ДН у поєднанні з ГХ на підставі вивчення змін фосфорно-кальцієвого обміну та концентрації FGF23, що було проведено автором, викликає безперечний інтерес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана у межах науково-дослідної роботи відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» на тему «Розробити методи профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на діабетичну нефропатію на підставі визначення змін в системі ФРФ23/фосфорно-кальцієвий обмін» (№ державної реєстрації 0112U001096).

Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, їх достовірність

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформулював автор, вірогідно обґрунтовані результатами досліджень із застосуванням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих. Дисертаційна робота базується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі (115 хворих та 30 здорових осіб), що відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки значущості результатів.

Хворі обстежені за допомогою сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Достовірність одержаних результатів не викликає сумнівів, оскільки їх аналіз здійснювався загальноприйнятими сучасними методами математичної статистики.

Обсяг проведеного дослідження та сучасні методи статистичної обробки даних забезпечили отримання вірогідних результатів. Результати, які отримав дисертант, проаналізовані з урахуванням останніх даних вітчизняної та зарубіжної літератури.

Таким чином, методична постановка мети і задач дослідження, використання сучасних високоінформативних методів обстеження пацієнтів, достеменних методів аналізу отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації. Робота є логічною за структурою і змістом, написана грамотно, добре сприймається, матеріал викладено чітко і послідовно.

Наукова новизна роботи.

Вперше досліджено вміст FGF23, особливості фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ДН в поєднанні з ГХ на різних стадіях захворювання. У хворих на ДН в поєднанні з ГХ встановлено прогресивне підвищення рівнів FGF23 залежне від стадії захворювання. Було виявлено порушення мінерального обміну у хворих на ДН в поєднанні з ГХ, які характеризуються гіперфосфатемією та гіпокальцімією. Найвищі рівні фосфору та найнижчі рівні кальцію виявлено на пізніх стадіях ДН на тлі ГХ.

Доповнені наукові дані про те, що у хворих на ДН з ГХ рівні FGF23 в крові взаємопов'язані з показниками мінерального обміну та параметрами функціонального стану нирок.

Уперше встановлено, що FGF23 в крові хворих на ДН в поєднанні з ГХ є одним з важливих прогностичних факторів прогресування захворювання.

Отримано нові дані, які дозволили оптимізувати терапію хворих на ДН з ГХ. У пацієнтів з ДН в поєднанні з ГХ додаткове застосування в комплексній терапії нікотинової кислоти призводить до корекції порушень фосфорно-кальцієвого обміну, за рахунок зниження рівнів фосфору та FGF23, покращення параметрів серця, а також - до поліпшення якості життя та зменшення частоти розвитку несприятливих подій.

Практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота має важливе практичне значення, оскільки досліджені рівні FGF23, кальцію та фосфору в сироватці крові хворих на ДН в

поєднанні з ГХ дозволяють ефективно проводити корекцію комплексної терапії з додатковим застосуванням ніотинової кислоти, спрямованої на покращення перебігу ДН в поєднанні з ГХ з гіперфосфатемією.

Визначення прогностичної значимості FGF23 та фосфору у хворих на ДН з ГХ дозволяє підвищити ефективність оцінки розвитку ураження нирок та проводити медикаментозну корекцію спрямовану на гальмування процесів прогресування нефропатії. Прогностично-несприятливим є рівень $FGF23 > 2,82$ пмоль/л, а фосфору $> 1,235$ ммоль/л

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу закладів охорони здоров'я ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), Тернопільська міська лікарня обласної ради (м. Тернопіль), КЗ Чернівецька обласна клінічна лікарня (м. Чернівці), Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака (м. Ужгород), Хмельницька обласна лікарня (м. Хмельницький).

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційну роботу викладено на 165 сторінках друкованого тексту, що складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 153 джерела, серед яких 115 – латиницею. В роботі представлено 14 рисунків та 24 таблиці.

Всі розділи за змістом, об'ємом, статистичним аналізом, висновками та практичними рекомендаціями відображають актуально та повноцінно проведenu наукову роботу.

У вступі відображено зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, сформовано мету, завдання, визначено особистий внесок здобувача, містяться відомості, щодо впровадження результатів дослідження в практику, вказана новизна та практичне значення результатів дослідження.

Перший розділ роботи присвячений огляду літератури з досліджуваної проблеми. В огляді представлені думки провідних вітчизняних та зарубіжних дослідників щодо сучасного стану проблеми коморбідності ДН та ГХ, розкриті патогенетичні механізми розвитку поєднання ДН з ГХ. Автором висвітлено основні дискусійні питання, щодо порушень фосфорно-кальцієвого обміну та FGF23, їх ролі в прогресуванні ДН з ГХ, сучасні методи лікування хворих на ДН та ГХ, основні шляхи корекції порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму.

У розділі «Матеріали та методи» наведено детальне обґрунтування підбору груп хворих та обрані методи досліджень, які використовував дисертант.

Розділ 3 присвячено вивченню клініко-лабораторних особливостей хворих на ДН в поєднанні з ГХ на різних стадіях захворювання.

У розділі 4 представлено оцінку стану фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ДН в поєднанні з ГХ на різних стадіях хвороби. У пацієнтів на ДН з ГХ відмічаються порушення фосфорно-кальцієвого обміну, які характеризуються гіперфосфатемією та гіпокаліємією на пізніх стадіях ДН. Було визначено, що хворих на ДН в поєднанні з ГХ рівні фосфору та кальцію впливали на лінійні розміри серця. Була досліджена прогностична цінність фосфору, який показав, що у пацієнтів з ДН в поєднанні з ГХ з концентрацією фосфору більше 1,235 ммоль/л починаються ранні прояви розвитку нефропатії ($p < 0,05$).

Розділ 5 присвячений дослідженню концентрації FGF23 у хворих на ДН в поєднанні з ГХ на різних стадіях захворювання. Доведено, що рівні FGF23 підвищувались вже на початкових стадіях нефропатії, $p < 0,05$. Прогресування ДН супроводжувалось більш суттєвим зростанням FGF 23 і найбільш виразне підвищення FGF 23 було виявлено на пізніх стадіях захворювання. Було визначено вплив FGF 23 на фосфор ($p < 0,001$) та кальцій ($p < 0,001$) у групі хворих на ДН з ГХ. Кореляційний аналіз показав вірогідний позитивний взаємозв'язок рівнів FGF 23 з рівнями фосфору у хворих на ДН в поєднанні з

ГХ. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями FGF 23 та лінійними розмірами серця. Проаналізовані зміни концентрації FGF 23 в залежності від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та типу його ремоделювання.

Прогностичну цінність FGF23 визначали за допомогою ROC-аналізу. У пацієнтів з ДН в поєднанні з ГХ з концентрацією FGF23 більше 2,82 ммоль/л починаються ранні прояви розвитку нефропатії ($p < 0,05$).

Розділ 6 присвячений оцінці ефективності лікування хворих з додатковим використанням нікотинової кислоти та низько-фосфатної дієти з урахуванням особливостей мінерального обміну. Порівняна ефективність додаткового застосування нікотинової кислоти та низько-фосфатної дієти в комплексній терапії хворих на ДН з ГХ, шляхом аналізу клініко-лабораторних та інструментальних показників.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертант проводить всебічний аналіз та обговорення отриманих даних, узагальнює їх відповідно до сучасних рекомендацій стосовно ранній діагностиці ДН в поєднанні з ГХ та методів терапії з урахуванням порушень мінерального обміну та концентрації FGF 23.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження, лаконічно і чітко сформульовані. Список використаної літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми.

Апробація результатів дисертації, повнота викладання основних положень, висновків і рекомендацій.

Результати досліджень повною мірою презентовані на міжнародних національних конгресах та конференціях. Дисертантом опубліковано 28 наукових праць, з яких 5 статей у фахових наукових виданнях, які рекомендовані МОН України, 1 стаття в міжнародному виданні, яка входить до наукометричної бази Scopus, 22 тези у матеріалах міжнародних та вітчизняних конгресів, науково-практичних конференціях, 1 методична рекомендація, одержано 3 державних патенти України на корисну модель.

Автореферат відображає всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та автореферату.

Поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи слід відмітити деякі зауваження:

1. В розділах власних досліджень наведено зайва кількість даних літератури, які доцільно було викладати в огляді літератури.
2. У четвертому розділі дисертаційної роботи у тексті дублюються цифрові дані, наведені в таблицях.
3. Доцільно було б уточнити, що досліджувані пацієнти страждали цукровим діабетом 2 типу, оскільки ураження нирок при ЦД 1 і 2 типів має деякі особливості.
4. У практичних рекомендаціях доцільно було б додати отримані Вами результати про важливість і ефективність використання спеціальної дієти, яка використовувалася в роботі.

В цілому наведені зауваження та побажання не мають принципового характеру і не зменшують науково-практичної значущості роботи.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли наступні запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Який, на Ваш погляд, механізм асоціації рівню FGF 23 з лінійними розмірами серця у хворих на ДН з ГХ, що було показано у результатах Вашого дослідження?
2. У більшій частині обстежених Вами пацієнтів було відмічене підвищення ІМТ. Чи була виявлена різниця в рівні показників, що вивчалися, у пацієнтів з нормальною і підвищеною масою тіла?
3. Чи була виявлена різниця в результатах лікування у групах пацієнтів залежно від ступеню ураження нирок?

4. Чому для оптимізації терапії ви вибрали додаткове застосування нікотинової кислоти?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Якименко Юлії Сергіївни «Оптимізація лікування діабетичної нефропатії у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням змін фосфорно-кальцієвого обміну та концентрації фактора росту фібробластів 23» є завершеною науковою працею, є повноцінним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково-обґрунтовані результати, що мають вагомий теоретичний та практичний потенціал для вирішення актуальної медико-соціальної проблеми підвищення ефективності лікування хворих на ДН з ГХ шляхом впровадження нових, високоефективних схем медикаментозної корекції порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму.

Дисертаційне дослідження виконано у перспективному напрямку сучасної внутрішньої медицини, повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», що затверджено постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року та №656 від 19.08.2015 року, , що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Автор дисертаційної роботи Якименко Ю. С. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини №2 та медсестринства
Харківського національного медичного університету
доктор медичних наук, професор

Оспанова Т.С.

