ВІДГУК
офіційного опонента професора Мартинюк Л.П. на рукопис дисертаційної роботи В.В. Новаківського.
«Прогнозування ефективності та оптимізація лікування анемії еритропоез стимулюючими засобами тривалої дії у хворих, які лікуються методом гемодіалізу», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.565.01 ДУ "Інститут нефрології АМН України" за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія

Актуальність вибраної теми. За даними вітчизняних і закордонних спеціалістів проблема хронічної ниркової недостатності (ХНН) та її ускладнень набуває все більшої актуальності. Таку зацікавленість перебігом цієї недуги можна пояснити збільшенням кількості хворих з даною патологією, подовженням тривалості їхнього життя. Більше того, проблема ХНН на сьогоднішній день вважається однією з найактуальніших через варіабельність перебігу хвороби та виникнення ускладнень, які погіршують якість життя хворих. Серед ускладнень, характерних для перебігу хронічних хвороб нирок чільне місце посідають кардіоваскулярні події, які істотно підвищують ризик летальності серед даного контингенту хворих. Доведеним фактором ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень є наявність анемії у хворих з ХНН.

Поширеність анемії прогресивно зростає з прогресуванням ХХН. Адекватна корекція анемії є запорукою кращої виживаності хворих як в додіалізному періоді, так і на діалізному етапі лікування. Стандартні лікувальні схеми передбачають корекцію дефіциту заліза та терапію ЕСЗ (еритропоез стимулюючими засобами). Сучасні наукові дані свідчать про кращі результати в контролі анемії при використанні ЕСЗТД (еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії). В той же час невирішеною залишається

проблема резистентності до ЕСЗТД. Відсутність чітких предикторів розвитку резистентності, а також шляхів її подолання зумовлюють актуальність обраної теми. Розроблений в дисертації алгоритм пошуку предикторів розвитку резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії дозволяє не тільки ефективно попереджати розвиток анемії у хворих на ХХН V ГД, але і максимально ефективно корегувати вже наявну резистентність. Враховуючи високий відсоток анемії серед пацієнтів з порушенням функції нирок, та високу частоту резистеності до стандартного лікування таких хворих, а також недостатнє висвітлення даної проблеми в сучасній вітчизняній та зарубіжній літературі робота Новаківського В.В. є актуальною та має велике теоретичне та практичне значення.

Актуальність обраної теми підтверджується її зв'язком з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» і є її фрагментом: «Розробити фармако-економічне обґрунтування оптимального лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V Д стадії» (№ державної реєстрації НДР 0216U000338) та «Вивчити механізми персистування анемії у хворих на ХХН V Д стадії» (№ державної реєстрації 0219U000020). Автор є співвиконавцем зазначених НДР.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Викладені в дисертації наукові положення базуються на ретельно проведених клінічних, сучасних лабораторних та інструментальних дослідженнях.

Мета і задачі дослідження чітко сформульовані. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на достатній кількості клінічного матеріалу: ретроспективного та проспективного дослідження у групах з 237 пацієнтів та 137 пацієнтів відповідно. Результати

ретроспективної фази відтворені в проспективній та повністю їй відповідають. В роботі застосовані сучасні статистичні методи обробки даних за допомогою програм «Statistica 10» та «MedCalc». Таким чином, поставлені завдання розв'язано із залученням сучасних інструментальних методів дослідження та за допомогою актуальних 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 та достовірні.

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.

Висновки роботи достатньо обґрунтовані, конкретні, повністю відповідають поставленим задачам дослідження. Запропоновані практичні рекомендації базуються на результатах проведених досліджень, чітко сформульовані.

Наукова новизна результатів дослідження.

Наукова новизна роботи полягає у розробці алгоритму діагностичного пошуку факторів ризику розвитку резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії.

За результатами роботи була створена прогностична модель резистентності до ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД та доведено, що індивідуальними факторами ризику є: ІМТ ≤ 20,5кг/м2, іПТГ сироватки > 665 пг/мл, концентрація сечовини до діалізу > 17,6 ммоль/л, об`єм гіпергідратації,

розрахований за показником OH/ECW за ВСМ ≥ 16 % та сатурація трансферину < 41%. Продемонстровано, що в умовах сучасного фармацевтичного ринку України, застосування ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД, порівняно з дарбепоетином-α, дозволяє знизити вартість лікування анемії протягом року на 36%. Встановлено різноспрямований вплив ТАРЕ та дарбероетину-α на інтенсивність ОС у хворих на ХХН V ГД: лікування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс покращує антиоксидантний статус, але разом з тим, призводить до активації ПОЛ, підвищує гемоліз еритроцитів та проникність їх мембран; лікування дарбепоетином-α знижує інтенсивність пероксидного ушкодження поряд з підвищенням проникності еритроцитарних мембран та зниженням їх осмотичної стійкості. Показано, що застосування ТАРЕ у дозі ≥ 50 мкг/міс збільшує проникність мембран еритроцитів, застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс підвищує активність симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з високим 3-річним ризиком серцево-судинних подій.

Набуло подальшого розвитку визначення порівняльної ролі різних діалізних методик ГДФ з ГД та їх вплив на необхідну для досягнення цільового рівня Hb дозу ТАРЕ, а саме, зменшення вартості лікування анемії на 25,3% у пацієнтів, які лікуються методом ГДФ.

Вперше доведено вплив лікарських засобів терапії супроводу на ефективність корекції анемії у ХХН V ГД та з'ясовано, що застосування амлодипіну призводить до необхідності збільшення дози засобів заліза і ТАРЕ та, навпаки, призначення альфакальцидолу знижує необхідну для лікування анемії дозу ТАРЕ.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення дисертації полягає у розробці алгоритму ідентифікації хворих з ризиком резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії. Цей алгоритм дозволяє за допомогою простих маркерів

оптимізувати лікування хворих з ризиком розвитку резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії. Апробація результатів дисертації відбулась в ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (м. Київ), КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», Медичних центрах ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна у м. Черкаси та Чернігів, відділенні гемодіалізу Сумської обласної лікарні, відділенні гемодіалізу КП «Криворізської міської клінічної лікарні №2» ДОР», КНП «Одеський Обласний центр нефрології та діалізу» ООР», відділення хронічного гемодіалізу ДЗ СМСЧ №1 м. Енергодар. Схвальні відгуки отримані від усіх закладів.

Структура дисертації. Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до сучасних вимог ДАК України, вона викладена літературною мовою з мінімальною кількістю помилок.

Роботу викладено на 185 сторінках комп'ютерного друку і складається зі вступу, 5 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація містить 240 найменувань (11 кирилицею і 229 латиницею). Роботу ілюстровано 35 таблицями та 49 рисунками.

Вступ містить завдання і мету дослідження, показує наукову новизну та практичне значення роботи, описує зв'язок її з плановими науково-дослідними темами ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

В першому розділі викладений огляд літератури, стосовно проблеми лікування анемії у хворих на ХХН V ГД, властивості еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії, їх плейотропні ефекти та фактори, які призводять до резистентності до них. В огляді використовуються сучасні

джерела інформації. Розділ I містить аналіз основних наукових праць в обраному науковому напрямку, написаний добре, є стилістичні огріхи.

Другий розділ, описує матеріали і методи, дизайн дослідження (дві частини – ретро- та проспективна), критерії включення, виключення, методологія використаних лабораторних та інструментальних досліджень. Розділ II містить загальну характеристику обстежених хворих та протоколи терапії, наведено методологічні принципи та методи дослідження, посилання на дотримання в процесі досліджень принципів біоетики та вказівки про відповідні документи. Логічно побудований дизайн дослідження. Наведено методи статистичної обробки даних.

Третій розділ описує ретроспективну частину дослідження. В ньому наведені фармако-економічні розрахунки лікування анемії еритропоез стимулюючими засобами що використовуються в Україні, визначені клінічні лабораторні та медикаментозні детермінанти ефективності лікування анемії, а також визначені фактори, які призводять до розвитку резистентності. Оцінений взаємозв'язок між розвитком анемії та складом тіла визначеному за даними ВСМ. Проаналізована супутня медикаментозна терапія.

Четвертий розділ описує проспективну частину дослідження тривалістю 3 роки. В ньому оцінені перевірені та підтверджені детермінанти отримані в ретроспективній фазі.

П'ятий розділ оцінює вплив різних ЕСЗТД на оксидативний статус та вегетативну регуляцію серцевої діяльності, оцінює вплив ТАРЕ на 3-річну кардіоваскулярну виживаність у хворих на ХХН VГД.

Розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» Розділ «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» показує ретельний аналіз результатів дослідження та супроводжується посиланнями на сучасні і

запропоновані схеми лікування хворих на анемію на тлі ХНН та логічними викладками підсумовує роботу.

Висновки та практичні рекомендації аргументовані і логічно витікають із матеріалів власних досліджень та повністю відповідають поставленій цілі, задачам роботи і проведеним дослідженням.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Результати дисертаційної роботи відображені в авторефераті та 17 наукових робітах, серед яких: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття опублікована у фаховому виданні, включеному до міжнародної наукоментричної бази Web of Science, 10 тез доповідей на науково-практичних конференціях, одержано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Висновки і практичні показники мають наукову новизну та клінічну цінність. Основні результати дисертаційної роботи викладенні в опублікованих працях і відповідають темі дослідження. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

Зауваження та запитання.

Дисертація написана у відповідності до вимог ДАК України, суттєвих зауважень, які б вплинули на цінність роботи немає, але необхідно звернути увагу на неправильний з точки зору стилістики вислови та незначні граматичні огріхи.

Вказані недоліки не принципові і не знижують теоретичне та практичне значення дисертаційної роботи.

У плані наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Як ви пояснюєте патогенетичний механізм негативного впливу на розвиток резистентності до лікуванні анемії у хворих з ХНН рівня сатурації трансферину менше 41% на відміну від загальноприйнятого рівня достатньої насиченості залізом - 20%?

2. Чи залежала ефективність лікування анемії від застосування цинакальцету у хворих з вторинним гіперпаратиреозом ?

3. Як Ви пояснюєте несприятливий вплив застосування дигідоропіридинових антагоністів кальцію на перебіг і ефективність лікування анемії у хворих з ХНН?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що за об'ємом проведених досліджень, глибиною аналізу отриманих даних, їх новизною та практичним значенням дисертаційна робота В.В.Новаківського «Прогнозування ефективності та оптимізація лікування анемії еритропоез стимулюючими засобами тривалої дії у хворих, які лікуються методом гемодіалізу» - є завершеною науковою працею, яка містить обґрунтовані положення щодо оптимізації лікування анемії у хворих з високим ризиком резистентності до ЕСЗТД. За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, достовірністю отриманих результатів, рівнем впровадження робота відповідає вимогам затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016), що пред'являються до дисертацій на одержання наукового ступеня кандидата медичних наук за

спеціальністю 14.01.37 – нефрологія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №3,
Тернопільського національного
медичного університету, д.м.н., професор Л.П.Мартинюк

Особистий підпис _____ завіряю
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету