ВІДГУК
офіційного опонента професора Дудар І. О.
на рукопис дисертаційної роботи М. І. Чайковської
«Порушення мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на хронічну хворобу нирок», 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. Згідно з даними вітчизняних та закордонних досліджень, проблема хронічної хвороби нирок (ХХН) та її ускладнень набуває все більшої актуальності. Таку зацікавленість перебігом цієї недуги можна пояснити збільшенням кількості хворих з даною патологією, високим рівнем їх інвалідизації та смертності. Головною причиною передчасної смерті хворих на ХХН усіх стадій є серцево-судинні події. Доведеними факторами ризику виникнення серцево-судинних ускладнень є наявність мінерально-кісткових порушень, дисліпідемії та зниженого нутриційного статусу в хворих на ХХН.

Попри велику кількість наукових праць, присвячених оптимізації діагностики та лікування ускладнень ХХН, рівень захворюваності та смертності осіб з цією патологією не лише не зменшується, але безупинно зростає.

Порушення мінерального обміну є частим ускладненням ХХН, що прогресує в міру зниження функції нирок і має ряд системних наслідків. Новітні дослідження свідчать, що центральну роль у розвитку і значенні мінерально-кісткових порушень при ХХН для організму має відкритий у 2000 році фактор росту фібробластів 23 (ФРФ-23). Він не лише бере участь у каскаді порушень обміну вітаміну Д, кальцію, фосфору та паратгормону, але й володіє безпосереднім впливом на ряд життєво важливих органів.

На сьогодні встановлено вплив ФРФ-23 на серцево-судинну систему, зокрема пряму стимуляцію розвитку гіпертрофії лівого шлуночка навіть при відсутності артеріальної гіпертензії при ХХН. Натомість, дослідження зв'язку цього фосфатоніну з нутриційним статусом та ліпідним обміном в умовах ХХН є новою ділянкою нефрології; клінічне дослідження цього питання в рамках даної наукової роботи проводилося вперше в Україні.

Актуальність обраної теми підтверджується її зв'язком з планом міжкафедральної науково-дослідної роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Коморбідні стани у клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика та лікування», номер державної реєстрації 0113u001244. Автор є співвиконавцем зазначеної 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 завдання дослідження чітко сформульовані. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на аналізі достатньої кількості клінічного матеріалу: 106 хворих на ХХН та 19 практично здорових осіб контрольної групи. В роботі застосовані сучасні статистичні методи обробки даних за допомогою програм «Statistica 10» та «Microsoft Excel 2010». Таким чином, поставлені завдання виконано із використанням сучасних методів дослідження та за допомогою актуальних статистичних підходів на основі принципів доказової медицини, відповідно до мети 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 завданням дослідження. Запропоновані практичні рекомендації базуються на результатах проведених досліджень, чітко сформульовані.

Наукова новизна результатів дослідження.

Завдяки вдалому та грамотному науковому підходу дисертанткою вперше проведена оцінка діагностичної значущості ФРФ-23 у розвитку системного запалення, дисліпідемії та порушень нутриційного статусу в хворих на ХХН.

За результатами роботи продемонстровано, що зміни сироваткового рівня ФРФ-23 зі зниженням ШКФ, розвитком системного запалення, МКП, дисліпідемії та БЕН дозволяють розглядати його у якості раннього маркера прогресування ХХН. Набуло подальшого розвитку вивчення характеру зв'язку між рівнем ФРФ-23 та маркерами запалення. Встановлено наявність прямого зв'язку між концентрацією ФРФ-23 та ІЛ-1β ($R = 0,28$; $p < 0,005$), ІЛ-6 ($R = 0,84$; $p < 0,001$) та С-реактивного білка ($R = 0,57$; $p < 0,001$) у хворих на ХХН.

Вперше в Україні встановлено наявність позитивного взаємозв'язку між ФРФ-23 та ІЛ-8 ($R = 0,57$; $p < 0,001$) у хворих на ХХН.

Вперше в Україні встановлено зворотній зв'язок між ФРФ23 та показниками ліпідного обміну, зокрема із ЗХС (R = - 0,45; p < 0,05), ЛПВЩ (R = - 0,54; p<0,05), ЛПНЩ (R = - 0,29; p<0,05) та прямий зв'язок між рівнем ФРФ-23 та ТГ (R = 0,28; p < 0,05) у хворих на ХХН.

Вперше продемонстровано, що підвищення концентрації ФРФ-23 асоціюється зі зниженням альбуміну сироватки та зменшенням товщини шкіро-жирової складки, як показника НС у хворих на ХХН.

Доповнено наукові дані щодо вивчення ролі хронічного запалення у формуванні нутриційних порушень та дисліпідемії у хворих на ХХН. Встановлено зворотній зв'язок між вмістом ІЛ-6 та товщиною шкірно-жирової складки (R= - 0,23; p < 0,05), альбуміном сироватки (R = - 0,33; p < 0,05).

Вперше запропоновано та продемонстровано ефективність поєднаного застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів у зниженні вмісту ФРФ-23 сироватки крові, маркерів системного запалення, корекції мінеральних, ліпідних та нутриційних порушень у хворих на ХХН.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати роботи М. І. Чайковської мають як теоретичне, так і практичне значення. Визначення концентрації ФРФ-23 дозволило діагностувати виникнення мінерально-кісткових порушень та прогнозувати розвиток системного запалення, дисліпідемії та нутриційних порушень на ранніх стадіях ХХН.

Розроблений алгоритм лікування із включенням левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів для зменшення проявів системного запалення та рівня ФРФ-23, порушень ліпідного обміну та покращення нутриційного статусу хворих на ХХН.

Отримані результати впроваджено в роботу нефрологічного відділення КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР, відділення невідкладних терапевтичних станів КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги». Матеріали дисертації впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3 ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

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

Матеріали дисертації викладені на 159 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 27 таблицями та 20 рисунками, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та опису методик дослідження, двох розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 239 літературних найменувань, з яких 14 – кирилицею, 225 – латиницею.

Вступ містить завдання і мету дослідження, показує наукову новизну та практичне значення роботи, описує її зв'язок з плановою науково-дослідницькою роботою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

В першому розділі викладений огляд літератури стосовно проблеми порушень мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на ХХН, ролі системного запалення та ФРФ-23 у цих ускладненнях, властивості левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів, їх плейотропні ефекти. В огляді використовуються сучасні джерела інформації. Розділ І містить аналіз

основних наукових праць в обраному науковому напрямку, написаний добре, є стилістичні огріхи.

Другий розділ описує матеріали і методи, дизайн дослідження, критерії включення, виключення, методологія використаних лабораторних та інструментальних досліджень. Розділ II містить загальну характеристику обстежених хворих, 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 особливості змін кальцій-фосфорного, ліпідного обміну, нутриційного статусу хворих на ХХН та концентрації маркерів системного запалення. В ньому наведені послідовність патологічних змін рівня компонентів мінерально-кісткових порушень, в тому числі ФРФ-23, та його зв'язок з показниками ліпідограми, інтерлейкіном 1 бета, інтерлейкіном 6, інтерлейкіном 8, С-реактивним білком, альбуміном сироватки крові та товщиною шкірно-жирової складки. У III розділі уточнено характер дисліпідемії та розладів нутриційного статусу у хворих на ХХН.

Четвертий розділ представляє оцінку впливу левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів на клінічні прояви ХХН, маркери системного запалення, компоненти ліпідного, мінерального обміну та показники нутриційного статусу хворих на ХХН.

У розділі «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» автор підводить підсумки проведених клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, аналізує ефективність медикаментозної терапії, зпівставляє отримані результати з даними літератури.

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

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Результати дисертаційної роботи відображені в авторефераті та 15 наукових працях, з них 2 статті у закордонному науковому періодичному виданні, 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, та 7 публікацій у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій, 4 з яких – за кордоном, 1 патент України на корисну модель.

Висновки і практичні рекомендації 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 відповідає вимогам ДАК України, суттєвих зауважень, які би вплинули на цінність роботи, немає, проте слід звернути увагу на стилістично неправильні 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 розвиток дисліпідемії у хворих на ХХН?

2. Чому Ви обрали для лікування хворих препарат левокарнітину?

3. Як Ви пояснюєте відсутність зв'язку між індексом маси тіла та ФРФ-23?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що за об'ємом проведених досліджень, глибиною аналізу отриманих даних, їх новизною та практичним значенням дисертаційна робота М. І. Чайковської «Порушення мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на хронічну хворобу нирок» - є завершеною науковою працею, яка містить обґрунтовані положення щодо оптимізації лікування МКП, дисліпідемії та порушень НС у хворих на ХХН. 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 відділу
еферентних технологій
ДУ «Інститут нефрології НАМН України»,
д. м. н., професор І. О. Дудар

Підпис І О Дудар
Затверджую
Учений секретар