

ВІДГУК

офіційного опонента професора Мойсесенко В.О.
на рукопис дисертаційної роботи Чайковської М.І.
«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 НАМН України» за спеціальністю
14.01.37 – нефрологія

Актуальність вибраної теми дисертації зумовлена тим, що, незважаючи на високі досягнення у веденні пацієнтів із хворобами нирок, з'являються нові наукові дані щодо перегляду, переосмислення патогенетичних ланок хронічної хвороби нирок (ХХН), а саме «ренальної остеодистрофії». ХХН вважається пандемією ХХІ століття з постійно зростаючою захворюваністю та смертністю. Кількість осіб, що отримують дороговартісну ниркову замісну терапію внаслідок розвитку термінальної ниркової недостатності, періодично подвоюється, тому поглиблене вивчення питань патогенезу, діагностики і лікування залишаються вкрай актуальними.

Зважаючи на наявність у категорії хворих на ХХН зворотньої епідеміології традиційних факторів серцево-судинного ризику, таких як ожиріння та гіперліпідемія, вкрай актуальним є питання дослідження чинників несприятливих клінічних наслідків та прогресування ХХН.

Залишається невивченим взаємозв'язок мінерально-кісткових порушень, а саме фактора росту фібробластів 23 (ФРФ-23), з розвитком системних ускладнень в умовах ХХН.

Попри численність наукових робіт, присвячених дослідженню процесів мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на ХХН, залишаються невирішеними питання зв'язку мінерального метаболізму, а саме

ФРФ-23, із компонентами ліпідограми, антропометричними показниками, маркерами запалення у хворих на ХХН, механізмів розвитку даних ускладнень.

Велика потреба полягає в розробці комплексного методу профілактики та корекції порушень мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на ХХН із впливом на системне запалення.

Про актуальність обраної теми свідчить її зв'язок 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), співвиконавцем якої є автор.

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

Наукові положення дисертаційної роботи ґрунтовані на комплексі проведених клінічних, сучасних лабораторних та інструментальних досліджень.

Мета і завдання дослідження сформульовані чітко. Висновки та практичні рекомендації випливають з аналізу достатньої кількості клінічного матеріалу: 106 хворих на ХХН та 19 практично здорових осіб контрольної групи. Застосовані сучасні статистичні методи обробки даних - програми «Statistica 10» та «Microsoft Excel 2010». Таким чином, використано сучасні методи дослідження та актуальні статистичні підходи для виконання завдань роботи на основі принципів доказової медицини, відповідно до мети дисертації.

Автором проведено ретельний науковий аналіз отриманих клінічних результатів та їх інтерпретацію через призму сучасних наукових досягнень у

обраних напрямках, що дає підстави вважати, що наукові положення, сформульовані у дисертаційній роботі, є належно аргументовані.

Достовірність висновків та практичних рекомендацій дисертації підтверджена вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів вирішення поставленої мети і завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності базуються на аналізі достатньої кількості клінічного матеріалу, сформульовані чітко і зрозуміло.

Висновки дисертаційної роботи добре обґрунтовані, конкретні, цілком відповідають завданням дослідження. Запропоновані практичні рекомендації базуються на результатах проведених досліджень, чітко викладені.

Наукова новизна результатів дослідження.

У дисертаційній роботі на основі системного підходу до оцінювання результатів комплексного загальноклінічного лабораторного та інструментального обстеження автором показана діагностична значущість ФРФ-23 у розвитку системного запалення, дисліпідемії та порушень нутриційного статусу у хворих на ХХН.

Базуючись на результатах роботи, продемонстровано, що зміни сироваткового рівня ФРФ-23 зі зниженням ШКФ, розвитком системного запалення, мінерально-кісткових порушень, дисліпідемії та білково-енергетичної недостатності 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 інтерлейкіну 1β ($R = 0,28$; $p < 0,005$), інтерлейкіну 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 інтерлейкіном 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 загальним холестерином ($R = -0,45$; $p < 0,05$), ліпопротеїнами високої щільності ($R = -0,54$; $p < 0,05$), ліпопротеїнами низької щільності ($R = -0,29$; $p < 0,05$) та прямий зв'язок між рівнем ФРФ-23 та тригліцеридами ($R = 0,28$; $p < 0,05$) у хворих на ХХН.

Вперше продемонстровано, що підвищення концентрації ФРФ-23 асоціюється зі зниженням альбуміну сироватки та зменшенням товщини шкірно-жирової складки 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 інтерлейкіну 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.

Дослідження рівня ФРФ-23 дозволило діагностувати виникнення мінерально-кісткових порушень та оцінювати розвиток системного запалення, дисліпідемії та нутриційних порушень на ранніх стадіях ХХН. Оптимізовано лікування хворих на ХХН шляхом використання левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів для зменшення проявів системного запалення та рівня ФРФ-23, корекції дисліпідемії та покращення нутриційного статусу.

Отримані результати впроваджено в роботу нефрологічного відділення КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР, відділення невідкладних ерапевтичних 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, написано 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 мету і завдання дослідження, описує наукову новизну та практичне значення роботи, показує її зв'язок з плановою науково-дослідною темою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

У першому розділі здійснено огляд літератури стосовно проблеми порушень мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на ХХН, ролі системного запалення та ФРФ-23 у цих ускладненнях. Здобувач акцентує увагу на ролі ожирінням, як можливого фактора захисту від системного запалення, що залишається дискусійним (стосовно ступеню), а також властивостей левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів, їх плейотропних ефектів. В огляді аналізуються сучасні джерела інформації. Розділ I містить ґрунтовний розгляд основних наукових праць в обраному науковому напрямку, написаний детально, з мінімальною кількістю помилок.

Другий розділ описує матеріали і методи, дизайн дослідження, містить критерії включення, виключення, вказує на методологію використаних лабораторних та інструментальних досліджень. Розділ II містить загальну характеристику обстежених хворих, вказівки про дотримання в процесі досліджень принципів біоетики та посилання на відповідні документи. Дизайн дослідження побудований логічно. Описано методи статистичної обробки даних.

Третій розділ розповідає про дослідження змін мінерального, ліпідного обміну, нутриційного статусу хворих на ХХН та рівня маркерів системного запалення. В ньому наведені особливості патологічних відхилень концентрації ФРФ-23 та його зв'язок з дисліпідемією, системним запаленням та порушенням нутриційного статусу у хворих на ХХН. У III розділі уточнено характер дисліпідемії та розладів нутриційного статусу у хворих на ХХН.

Четвертий розділ демонструє оцінку впливу лікування левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами на клінічні прояви ХХН, рівень прозапальних інтерлейкінів, компоненти ліпідного, мінерального обміну та показники нутриційного статусу хворих на ХХН. Питання стосовно АГ, а саме стійкості до більшого об'єму та швидшого темпу ультрафільтрації у пацієнтів з високим артеріальним тиском щодо зниження рівня смертності теж залишається дискусійним.

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

Висновки та практичні рекомендації аргументовані і логічно витікають із матеріалів власних досліджень та повністю відповідають поставленій меті, завданням та змісту роботи.

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.

Зауваження та запитання.

Дисертація відповідає вимогам ДАК України, суттєвих зауважень, які би вплинули на цінність роботи, немає, автор сміливо акцентує увагу на фактор росту фібробластів 23 та переосмислення ренальної остеодистрофії. Є ряд стилістичних огріхів, проте 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. Який механізм ФРФ-Клото-залежного шляху у обстежених Вами пацієнтів? На якому етапі перебігу ХХН він має вагоме значення?
2. Як покращити комплаєнс при прийомі препарату кетоаналогів (з розрахунку 1 таблетка на 5 кг маси тіла)?
3. Як пояснити неспинне зниження загального холестерину та однонаправлені зміни ЛПВЩ і ЛПНЩ у обстежених Вами хворих?
4. Як корелює концентрація ФРФ-23 з показниками мінеральної щільності (кальцій, фосфор, ПТТ) на ранніх стадіях ХХН?

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 мінерально-кісткових порушень, дисліпідемії та порушень нутриційного статусу 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.

**Професор кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини №2
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
д. м.н., професор**

Мойсесенко В.О.

