

Одним из широко распространенным и прогрессирующим осложнением и в том числе патогенетическим механизмом ХБП являются минеральные и костные нарушения, ассоциированные со снижением качества жизни пациентов, развитием переломов, ранней инвалидизации, развитию коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы и как следует высокой смертностью больных, что делает данное исследование актуальной для клинической медицины.

Основными составляющими минерально-костных нарушений при ХБП являются нарушения фосфорно-кальциевого обмена, дисфункция паращитовидных желез, изменение ремоделирования костной ткани с развитием так называемых «ренальных остеодистрофий», а также внескелетной кальцификации, включая кальцификацию сосудов и сердечных клапанов.

В последнее время широко изучается минеральная костная плотность у данной категории пациентов, при этом большая сложность в интерпретации результатов оценки минеральной плотности костной ткани состоит в том, что любая из 5 известных форм почечной остеодистрофии может сопровождаться снижением минеральной плотности костной ткани. «Золотым стандартом» для диагностики ренальных остеопатий остается выполнение трепанбиопсии кости, что в реальной клинической практике является труднодоступным методом. На сегодняшний день центральное место в диагностике минеральных и костных нарушений при ХБП занимает определение уровней кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы.

Актуальность данного направления исследования обусловлена тем, что в настоящее время все больше привлекает диагностическая значимость определения лабораторных показателей, в том числе биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с ХБП, особенно у больных получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа.

Научная новизна исследования

В работе Ворониной А.А. выполнен комплексный анализ оценки минерально-костных нарушений с использованием нестандартных маркеров костного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП. Автором впервые обоснована необходимость использования в диагностике МКН у пациентов с ХБП дополнительных маркеров костного обмена: TRAP5b, C1CP, FGF23 и Klotho.

Впервые у пациентов с различными стадиями ХБП (2-5, 5(Д)) выполнено определение сывороточных концентраций FGF23 в зависимости от интервала значений Klotho и установлена формула взаимосвязи между FGF23 и Klotho у пациентов на диализе, а также получены данные о взаимосвязи FGF23 и Klotho с маркерами костной резорбции у данной категории пациентов.

Впервые у пациентов с ХБП 5 стадии, получающих лечение гемодиализом определены уровни FGF23 и Klotho в зависимости от концентраций общего кальция и фосфора сыворотки и проанализировано сочетанное влияние фосфора и кальция на концентрацию данных маркеров.

Впервые у пациентов с ХБП 5(Д) стадии определена целесообразность использования FGF23 и Klotho в качестве индикатора снижения МПКТ.

Впервые у пациентов с ХБП 5(Д) стадии выполнено определение маркеров костно-минерального обмена (FGF23, Klotho, остеопротегерина, активной изоформы 5b тартрат-резистентной кислотой фосфатазы, С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1 типа, остеокальцина, С-концевых пропептидов коллагена 1 типа) в зависимости от продолжительности лечения гемодиализом и установлено, что стаж лечения гемодиализом более 5 лет ассоциирован с прогрессированием минерально-костных нарушений.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов

Теоретическая значимость результатов исследования А.А. Ворониной определяется комплексным подходом к проблеме диагностики минеральных

и костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек. Все использованные в исследовании методы являются неинвазивными, и поэтому могут быть рекомендованы к широкому применению для диагностики МКН у данной категории пациентов в лечебно-профилактических учреждениях.

Результаты исследования внедрены в научную деятельность и педагогический процесс на кафедре госпитальной терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ и используются при проведении практических занятий со студентами старших курсов (5-6 курс) специальности «лечебное дело», «педиатрия» и врачей, проходящих специализацию по программе повышения квалификации, а также входят в структуру лекционного материала. Полученные в ходе исследования научные результаты используются в клинической практике врача-терапевта, врача-нефролога ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» (г. Петрозаводск).

Структура и содержание работы

Объем работы достаточен и полностью соответствует требованиям к диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация имеет классическую структуру и состоит из введения, четырех глав, в том числе обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, полученных в ходе исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация представлена на русском языке объемом 142 страницы, иллюстрирована 18 рисунками и содержит 11 таблиц.

Список литературы соответствует правилам библиографии и содержит 161 литературный источник, из которых 32 - отечественных и 129 - зарубежных авторов.

Первая глава(обзор литературы) отражает современные представления о минеральных и костных нарушениях, возникающих у пациентов с хронической болезнью почек, патогенетических механизмах

развития данного осложнения ХБП, современных методах диагностики, клинической картине, неблагоприятных исходах ассоциированных с наличием минерально-костных нарушений при ХБП, основанны на анализе результатов отечественных и зарубежных исследований, большинство из которых опубликованы в последние пять лет.

Исследования последних лет установили, что минерально-костные нарушения при ХБП представляют собой сложный каскад взаимодействия различных белковых молекул, при этом важная роль отводится не только FGF23 и Klotho, но и нарушению внутриклеточного wnt-сигнального пути, контролирующему нормальный эмбриогенез и ремоделирование костной ткани. На сегодняшний день известно два пути сигнализации Wnt (Wingless/Integration): канонический путь, центральным звеном которого является стабилизация белка β -катенина, играющего ключевую роль в дифференцировке остеобластов и неканонический путь (β -катенин-независимый), участвующий в регуляции полярности клетки и кальциевом обмене. Сигнальный путь Wnt/ β -катенин признан главным регулятором формирования костной ткани.

Подробно представлены литературные данные о роли изменений FGF₂₃ и Klotho в развитии минерально-костных нарушений при ХБП. Проанализированы критерии наличия и диагностики минерально-костных нарушений у этих пациентов и показано что минерально-костные нарушения при ХБП - это симптомокомплекс, возникающий на фоне снижения массы действующих нефронов и прогрессирующий по мере снижения СКФ, характеризующийся наличием биохимических отклонений в метаболизме кальция, фосфора, ПТГ, витамина Д, нарушением скорости костного обмена и минерализации костной ткани, роста кости или ее прочности и развитием внекостной кальцификации.

Одним из наиболее информативных и в тоже время инвазивных методов диагностики является биопсия кости, которая в настоящее время не является рутинным методом диагностики типа РОД за счет инвазивности методики, требующей наличия специализированной лаборатории, что ограничивает

возможность ее повторного использования для оценки динамики костного обмена, в том числе на фоне терапии МКН. Согласно рекомендациям KDIGO 2017 года предлагается выполнять биопсию кости пациентам с ХБП 3(А)-5 стадии в том случае, если полученные гистологические данные о типе РОД повлияют на проводимую терапию.

Все это делает перспективным использование лабораторных биомаркеров костного обмена, позволяющих не только провести диагностику костного обмена, но и оценить динамику исследуемых показателей.

Классическими биомаркерами костного обмена, рекомендуемыми к определению у пациентов с ХБП экспертами KDIGO являются кальций, фосфор, витамин Д (25(ОН)Д), ПТГ и костно-специфическая щелочная фосфатаза (ЩФ).

Основным преимуществом оценки маркеров костного обмена в сравнении с другими диагностическими процедурами, в том числе выполнением биопсии кости, является неинвазивность и возможность динамической, а не статистической оценки изменения параметров костного метаболизма.

В литературном обзоре нашли место отрицательные и положительные моменты денситометрии при ХБП. Отражено что на сегодняшний день не существует общепризнанных критериев для диагностики ОП у пациентов с ХБП. Рекомендуемые ВОЗ критерии для диагностики ОП могут быть использованы только среди пациентов с ХБП 1-3 стадии. Дифференциальная диагностика этиологии снижения МПКТ и/или возникновения низкотравматичных переломов у пациентов с 4-5(Д) стадией ХБП является более сложным процессом, требующим дополнительных методов диагностики - определения биохимических маркеров костного обмена или проведения количественной гистоморфометрии, на этих этапах остеопороз - это диагноз исключение.

Подробно отражены данные о клинических последствиях минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП, в том числе на состояние сердечно-сосудистой системы и эндотелиальной функции.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, описанию дизайна исследования, двух ее этапов (ретроспективного и проспективного этапов исследования). Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, включала описательную статистику, корреляционный анализ, а также параметрические и непараметрические критерии проверки гипотез о статистической достоверности различия двух и более групп.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований, в которой дана характеристика исследуемых больных, результаты исследования минеральной плотности кости у больных ХБП в зависимости от возраста, пола, состояния паращитовидных желез, оценены лабораторные показатели костного обмена в зависимости от стадии ХБП. В исследовании приняли участие 162 пациента на первом этапе и 80 на втором этапе исследования.

На первом этапе отобрана когорта пациентов, состоящая из 162 человек для оценки значимости использования двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДХА) в определении снижения МПКТ и риска возникновения переломов, а также определения взаимосвязи между показателями МПКТ и возрастом, полом, наличием ГПЩЖ у пациентов с ХБП 5(Д) стадии. На данном этапе диссертантом убедительно показано, что использование ДХА у пациентов с ХБП недооценивает риск развития переломов и требует проведения дополнительных методов исследования – определения лабораторных маркеров костного обмена.

Второй этап исследования включал оценку состояния костно-минерального обмена у двух групп пациентов: в первую группу вошли 40 человек с ХБП 2-5 стадии, во вторую группу были включены также 40 человек с ХБП 5(Д) стадии. На втором этапе исследования всем пациентам были определены лабораторные маркеры костного обмена: фосфор (P); общий кальций (Ca); FGF23; Klotho; 25-гидроксивитамин Д (25(OH)D); остеопротегерин (OPG); активная изоформа 5b тартрат-резистентной кислот фосфатазы (TRAP); С-концевые телопептиды, образующиеся при деградации

коллагена 1 типа (CrossLaps); остеокальцин (OC); С-концевые пропептиды коллагена 1 типа (CICP)). С целью оценки проявлений МКН у пациентов с ХБП 5(Д) стадии проводилось дополнительное обследование: для оценки наличия/отсутствия гиперплазии паращитовидных желез выполнялось ультразвуковое исследование; для оценки наличия/отсутствия кальцификации сердечных клапанов выполнялась ЭХО-КГ и для исследования МПКТ выполнялась ДХА. Автором изучена взаимосвязь между исследуемыми маркерами костного обмена и изменением концентраций ПТГ, наличием гиперплазии паращитовидных желез и кальцификации сердечных клапанов, а также показателями МПКТ у пациентов с ХБП 5(Д) стадии.

Оценены уровни FGF23 и Klotho , OPG, TRAP, CICP и CrossLaps в зависимости от возраста пациентов, гендерной принадлежности и длительности гемодиализа, Проведен анализ корреляционных связей анализируемых параметров, который показал что структура корреляционных связей принципиально отличается у мужчин и женщин. Установлена диссоциация динамики среднего уровня FGF23 в зависимости от Klotho у пациентов с додиализными стадиями с ХБП по сравнению с диализной стадией ХБП. Выявлены 4 «фенотипа» кальциево-фосфорных отношений в зависимости от уровня FGF23 и Klotho.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов, где автор обосновала целесообразность комплексного подхода в диагностике минерально-костных нарушений с использованием дополнительных неинвазивных методик, в частности определения в сыворотке крови TRAP и CICP для уточнения информации в отношении скорости костного обмена у пациентов с ХБП. Проведено подробное сравнение с данными литературы. Что позволило автору решить поставленные задачи исследования и впоследствии дать ответы в виде обоснованных выводов и практических рекомендаций.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из данных научного исследования и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Работа хорошо иллюстрирована с применением таблиц, схем, диаграмм, корреляционных матриц.

Достоверность и обоснованность основных положений диссертации, выводов, рекомендаций и заключений

Степень достоверности результатов полученных в работе Ворониной А.А. подтверждается достаточным объемом клинико-диагностических исследований (в исследовании приняли участие при ретроспективном исследовании 162 пациента, при проспективном исследовании лабораторные маркеры костного обмена исследованы у 80 человек с различной стадией ХБП); соответствием дизайна исследования цели и задачам, применением современных методов диагностики, а также использованием параметрических и непараметрических методов статистической обработки полученных данных. Методы математической обработки полученных данных полностью соответствуют поставленным задачам.

Дизайн и объем исследований, современные методы диагностики и способы статистической обработки полученных результатов полностью соответствуют современным требованиям, предъявленным к диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования.

Результаты были широко представлены на 9-ти конференциях различного уровня (регионального, всероссийского, международного).

Основные положения диссертации отражены в 20 публикациях, в том числе, в 7 изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Личное участие автора несомненно и заключается в планировании дизайна исследования, формулирования цели и задач исследования, в обследовании пациентов, математической обработке и анализе полученных данных, написании текста диссертации и автореферата, а также публикаций по теме диссертации.

Автореферат полностью отражает все основные положения, представленные в диссертации и соответствует ГОСТу.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Данные представленные в диссертации, могут быть использованы в работе терапевтических отделений стационаров и поликлиник, нефрологических отделений, отделений заместительной почечной терапии (гемодиализ) при ведении пациентов с хронической болезнью почек; могут быть внедрены в учебный процесс при работе со студентами, клиническими ординаторами, внедрены в учебные программы подготовки медицинских кадров в системе непрерывного последипломного медицинского образования.

Перспективным направлением данной работы является дальнейшее исследование показателей минерально-костного обмена у пациентов с ХБП с целью стандартизации методик определения лабораторных маркеров костного обмена и установления референсных значений исследуемых маркеров для пациентов с различными стадиями ХБП.

Полученные данные можно будет использовать в прогнозировании прогрессирования минеральных и костных нарушений при ХБП, прогнозировании снижения МПКТ до остеопоретического уровня и оценки рисков возникновения переломов, оценки эффективности проводимой терапии, а также разработке стратегий и индивидуальных алгоритмов ведения больных с ХБП, имеющих минерально-костные нарушения.

Принципиальных замечаний по данной работе не выявлено, но в ходе прочтения диссертации возникли вопросы, которые предлагаем для обсуждения:

1. Были ли пациенты, которые по результатам первого этапа исследования были включены во второй этап?
2. Чем Вы объясняете, что у женщин в отличие от мужчин с ХБП 5(Д) стадии не выявлено корреляционных связей между уровнем кальция, фосфора, 25 (ОН)Д с одной стороны и другими анализируемыми Вами параметрами с другой стороны?
3. Как, по Вашему мнению, можно объяснить «диссоциацию» динамики среднего уровня FGF23 от Klotho у больных с додиализными и диализной стадией ХБП?
4. С чем Вы связываете меньшую частоту переломов, выявленную в Вашем исследовании, у больных с остеопорозом по ДХА?

В диссертации имеются опечатки, неточности, некоторые фразы нуждаются в стилистической коррекции, но это несколько не умаляет достоинств данной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Вороной Анастасии Александровны на тему: «Комплексная оценка минерально-костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек» выполненная под руководством доктора медицинских наук доцента Барышевой Ольги Юрьевны, является научно - квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача оптимизации диагностики минеральных и костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек, что имеет несомненно важное значение для внутренней медицины.

По своей актуальности темы, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных, обоснованности выводов и практических рекомендаций представленная работа полностью соответствует требованиям Положения «О порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 № 842 (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям, а ее автор Воронина Анастасия Александровна заслуживает присуждения искомой

степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.04.-
внутренние болезни.

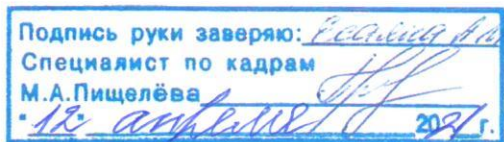
Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нефрологии с
клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» им. акад. И. П.
Павлова» Минздрава России, протокол № 0421 от «10» апреля 2021 года.

Заведующий кафедрой нефрологии
с клиникой ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
д.м.н., профессор
14.01.29-нефрология



A. Esayan

Ашот Мовсесович Есяян



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; https://www.1spbgmu.ru/ru/