

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук (14.00.05 – внутренние болезни), доцента Нагибовича Олега Александровича на диссертационную работу Ворониной Анастасии Александровны «Комплексная оценка минерально-костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек» представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Актуальность научного исследования**

Автор посвятила свое диссертационное исследование не простой и крайне актуальной теме – хронической болезни почек (ХБП), которая, как известно, поражает 12-18% населения. При ХБП нарастает частота минерально-костных нарушений (МКН), что связано с продлением жизни больных и использованием активных методов лечения. Костная патология до начала лечения встречается у 15% больных с ХБП, через 6 месяцев терапии гемодиализом (ГД) – у 53%, а через 1-2 года терапии – в 94 % случаев. Процессы нарушения кальций-фосфорного гомеостаза приводят к неблагоприятным исходам МКН-ХБП: сердечно-сосудистым заболеваниям, патологическим переломам, что сопровождается снижением качества и продолжительности жизни пациентов, повышением сердечно-сосудистой и общей летальности, а также большими затратами на ведение таких больных. В этой связи особую актуальность представляет корректная диагностика, которая позволит своевременно начать адекватную терапию минеральных и костных нарушений. До настоящего времени не предложено универсальных тестов для диагностики МКН, в том числе из-за многообразия патогенеза МКН при ХБП. В связи с вышесказанным диссертационное исследование Ворониной Анастасии Александровны, посвященное проблеме изучения комплексной диагностики минеральных и костных нарушений у пациентов с различными стадиями ХБП (2-5, 5(Д)) с использованием определения в сыворотке крови маркеров костного ремоделирования, в т.ч. белков – фактор роста фибробластов 23 (FGF23) и Klotho, представляется безусловно актуальным.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна работы заключается в том, что автором показано, что показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) не играют существенной роли в оценке риска возникновения переломов у больных находящихся на гемодиализе.

Автором получены новые данные, указывающие на то, что у больных ХБП С 5 (Д) в возрасте старше 65 лет регистрировалось преобладание остеопении, в то время, как остеопороз преобладал у лиц более молодого возраста (до 50 лет). Характер костных нарушений не зависел от наличия гиперплазии паращитовидных желез (ГПЩЖ), напротив мужской пол ассоциировался с преобладанием остеопороза над остеопенией, выявляемым только при денситометрии проксимального отдела бедра.

Автор комплексно изучила маркеры костного ремоделирования и впервые предложила определять биомаркеры – активную изоформу 5 b тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP) и С-терминальные пропептиды коллагена 1 типа (СICP) в качестве показателей уточняющих состояния минерально-костного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП (2-5, 5(Д)).

Автор впервые установила, что у пациентов, длительно получающих лечение ГД, по пока не вполне понятным механизмам, происходит разобщение сигнального регулирования взаимосвязи между FGF23 и Klotho, приводя к развитию стойкой гиперфосфатемии и реализации биологических эффектов FGF23 и Klotho независимо друг от друга, вероятно, переориентируя их действие в условиях постоянной гиперфосфатемии на регуляцию кальциевого гомеостаза.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Научные положения, выносимые автором в диссертационной работе, обоснованы в полной мере. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, получены на основании обследования достаточного количества пациентов, базируются на адекватном дизайне и современных методах исследования в полном соответствии с поставленными задачами и целью исследования. В рамках 1 этапа (ретроспективного) исследования проанализирована медицинская документация 162 пациентов с ХБП С5, получавших лечение программным гемодиализом. В рамках 2 этапа (поперечное исследование) проведено клиничко-лабораторное обследование 40 больных ХБП С2-5 и 40 пациентов с ХБП С5 (Д), которые были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения.

Наряду со стандартным лабораторным и инструментальным обследованием определяли с использованием специальных тест-систем в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) FGF23, Klotho, 25-гидроксивитамин Д (25(ОН)Д), остеопротегерин (OPG), активной изоформы 5b тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP), С-концевые телопептиды, образующиеся при деградации коллагена 1 типа (CrossLaps), остеокальцин (OC), С-концевые пропептиды коллагена 1 типа (СICP), а также интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) иммунохемилюминесцентным методом.

При анализе полученных данных был использован адекватный комплекс методик, включавший параметрическую и непараметрическую статистику. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что работа выполнена в рамках доказательной медицины и даёт основание для подтверждения высокой степени обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных диссертантом.

### **Структура и оформление работы**

Диссертация изложена согласно традиционной структуре. Работа занимает 142 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клиничко-лабораторной и инструментальной характеристики обследованных групп пациентов, результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 11 таблиц и 18 рисунков.



Во введении чётко обозначены актуальность основных проблем, решение которых автор даёт в дальнейших главах диссертационного исследования.

Глава 1, являющаяся обзором литературы, охватывает достаточный объём источников (161 из них 32 отечественной и 129 зарубежной литературы), в которой автор представляет результаты теоретического исследования по патогенезу минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП. Отдельно рассматривается роль FGF 23 и Klotho в развитии минерально-костных нарушений при поражении почек. Автор корректно описывает современные методы диагностики минерально-костных нарушений, а также возможности денситометрии для определения МПКТ и прогнозирования риска возникновения переломов у пациентов с ХБП. Отдельно рассматриваются клинические исходы, связанные с наличием минерально-костных нарушений при поражении почек.

Глава 2 посвящена описанию анализа медицинской документации больных с ХБП С5(Д) (n=162), дана общая характеристика двух других групп (ХБП С2-5 (n=40) и ХБП С5(Д) (n=40)), которым автор проводила клинко-лабораторное и ультразвуковое обследование в течение 2013 г. Приведены названия тест-наборов и оборудования, которое было использовано для оценки минерально-костного обмена. В конце главы автор поместила корректное описание всех используемых методов статистической обработки первичных данных.

В главе 3 описываются результаты собственных исследований и содержит данные, позволяющие обоснованно утверждать, что на всех этапах исследования имелись статистически значимые отличия между группами/подгруппами, что позволило в дальнейшем сделать аргументированные выводы. Важным является установленный факт того, что в качестве дополнительной оценки состояния костного обмена у пациентов с ХБП 2-5 и 5(Д) стадии может быть использовано только два из исследуемых лабораторных показателей – TRAP5b и СІСР. Результаты работы свидетельствуют, что уровень паратиреоидного гормона взаимосвязан с уровнями биохимических маркеров костной резорбции CrossLaps при ХБП С2-5, TRAP и CrossLaps при ХБП С5(Д), что может быть использовано в качестве дополнительного маркера активности остеокластов у пациентов с ХБП. Автором показано, что у пациентов с ХБП С5(Д) по сравнению с больными не находящимися на заместительной почечной терапии (ЗПТ) в сыворотке крови повышен не только уровень FGF23, но и Klotho, что является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание уровня фосфатов в пределах нормального диапазона. Результаты исследования убедительно показывают, что гиперплазия паращитовидных желез ассоциирована с повышением в сыворотке крови уровней СІСР и TRAP (последний маркер имел тенденцию к повышению), а кальцификация сердечных клапанов – с повышением TRAP и OPG. Причем оба этих патологических процесса возникали при продолжительности гемодиализа более 10 лет. Было установлено, что варианты МПКТ не зависят от возраста и длительности ЗПТ. Развитие остеопороза у пациентов, получающих лечение гемодиализом, связано с тенденцией к снижению концентрации FGF23, Klotho и повышению маркера костной резорбции (CrossLaps).



Глава 4 – обсуждение полученных результатов, написана, как и предыдущие главы, хорошим литературным языком, с привлечением современных источников, проведено сравнение полученных собственных данных по исследованию минерально-костных нарушений при ХБП с имеющимися сегодня представлениями о фосфорно-кальциевом обмене. Автор закономерно считает перспективным изучение МКН у пациентов с различными стадиями поражения почек на выборках большего объема для определения референсных значений исследованных маркеров костного обмена у пациентов с ХБП и стандартизации методик их определения, а также разработки алгоритма оптимизации комплексной диагностики МКН у пациентов с различными стадиями ХБП.

В кратком и содержательном заключении подводится общий итог диссертационной работы.

Данные проведенного клинического исследования позволили сделать четыре корректных вывода и обосновать практические рекомендации, которые будут полезны как практикующим специалистам, так и исследователям в области терапии и нефрологии.

#### **Личный вклад автора и наиболее значимые результаты**

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 7 статьи в рецензируемых научных журналах. В приведённых публикациях полностью отражены основные опорные пункты диссертационного исследования.

Результаты проведенного исследования были представлены на научно-практической конференции с международным участием «Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины» (г. Санкт-Петербург, 17-19 октября 2012 г.), на II Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» (г. Санкт-Петербург, 12-14 ноября 2012 г.), на международной научно-практической конференции «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (г. Днепропетровск, 22-23 марта 2013 г.), на Международном форуме «Классический университет в пространстве трансграничности на Севере Европы: стратегия инновационного развития» (г. Петрозаводск, 9-13 декабря 2014 г.), на IX Общероссийской конференции российского диализного общества (г. Санкт-Петербург, 15-16 сентября 2015 г.), на XV Юбилейной северно-западной научно-практической конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2015» (г. Санкт-Петербург, 17-19 сентября 2015 г.), на I Всероссийской (с международным участием) научной конференции «Проблемы минерального обмена в организме человека на территориях Арктической зоны» (г. Апатиты, 23-25 мая 2017г.), на Международной конференции «Young Biologists Science Week 2017» (г. Петрозаводск, 20-25 ноября 2017г.), на всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2020» (г. Санкт-Петербург 15-16 октября 2020 г.).

#### **Практическая и теоретическая значимость работы**

Значимость диссертации для науки и практики представляется достаточно высокой, в силу того, что автор показала важное значение новых маркеров



костного обмена (TRAP5b и CICP) у пациентов с различными стадиями ХБП. Проанализировано изменение концентрации FGF23 и Klotho в зависимости от пола, возраста, стадии ХБП, продолжительности лечения гемодиализом, биохимических показателей костного обмена (общего кальция, фосфора, паратиреоидного гормона), наличия/отсутствия гиперплазии паращитовидных желез, наличия/отсутствия кальцификации сердечных клапанов. При ХБП С5(Д) установлена ассоциативная связь между маркерами формирования/резорбции костной ткани и ПТГ. Автором получены данные о частоте встречаемости нормальной и сниженной (остеопения/остеопороз) минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХБП 5(Д) стадии, в том числе при стратификации по возрасту и полу. Установлено, что выполнение денситометрии у пациентов с ХБП С5(Д) является недостаточным методом для оценки выраженности остеопенического синдрома, прогнозирования риска развития переломов и требует определения дополнительных маркеров костного обмена. Все вышеизложенное позволяет оптимизировать тактику ведения больных с МКН-ХБП.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Сформулированные в диссертации результаты и выводы внедрены в работу врача-терапевта, врача-нефролога ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» (г. Петрозаводск).

Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ВАК РФ, отражает основное содержание исследования.

В процессе ознакомления с диссертационной работой существенных замечаний не возникло, но обращало на себя внимание: единичные опечатки (стр. 82, 97), употребление словосочетания «статистической достоверности» вместо корректного «статистической значимости», частую ссылку на недостаточное количество наблюдений для получения статистически значимого отличия между группами наблюдений, нередкое описание отличия между выборками при  $p > 0,05$ .

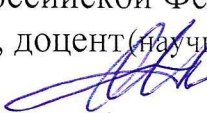
В процессе оппонирования диссертационной работы возник ряд вопросов:

1. Почему сахарный диабет был критерием включения на 1 этапе исследования, но стал критерием исключения на 2 этапе?
2. Почему при характеристике выборок, имеющих нормальное распределение, использовалось описание среднее значение и ошибка среднего ( $M \pm m$ ), а не среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm S$ )?
3. При расчете концентрации кальция в сыворотке крови проводилась ли коррекция на уровень альбуминемии?
4. Почему Вашим больным не приводилось исследование щелочной фосфатазы сыворотки крови?
5. Каким образом оценивалось влияние проводимой терапии (фосфатбиндерами, бескальциевыми фосфорсвязывающими препаратами и витамином Д) на выявленные Вами нарушения костно-минерального обмена?

Все возникшие замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую высокую оценку рассматриваемой диссертации.

### Заключение

Диссертационная работа Ворониной Анастасии Александровны на тему «Комплексная оценка минерально-костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Барышевой Ольги Юрьевны, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи по оценке возможности использования дополнительных неинвазивных методов в комплексной диагностике минерально-костных нарушений у пациентов с различными стадиями ХБП (2-5, 5(Д)). По своей актуальности, объёму проведённого исследования, уровню его исполнения, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и возможности практического внедрения работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней от 24.09.13 г №842 (в редакции Постановления Правительства РФ №1024 от 28.08.17 г), предъявленным к кандидатским диссертациям, а соискатель Воронина Анастасия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Начальник научно-исследовательского центра  
Федерального государственного бюджетного военного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент (научная специальность 14.00.05 – внутренние болезни)  
 Олег Александрович Нагибович  
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6 лит. Ж  
тел. 89219327929, e-mail: olegnagibovich@mail.ru  
«24» марта 2021 г.

Подпись О.А. Нагибовича заверяю:  
Ученый секретарь, заведующий кафедрой патологической физиологии  
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова  
доктор медицинских наук, профессор

«24» марта 2021 г.

Василий Николаевич Цыган



194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6 лит. Ж

Веб-сайт: <http://www.vmeda.org>, <http://www.vmeda.mil.ru>

Адрес эл. почты: [vmeda-nio@mil.ru](mailto:vmeda-nio@mil.ru)

88122923206