

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинский наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Мазуренко Сергея Олеговича на диссертацию Вороной Анастасии Александровны «Комплексная оценка минерально-костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность научного исследования

Нарушения минерального и костного обмена, осложняющие течение хронической болезни почек, остаются одной из серьезных проблем, стоящих перед современной медицинской наукой и ожидающих своего решения. Возрастающее количество больных страдающих хронической болезнью почек и увеличение продолжительности их жизни, благодаря достижениям современной заместительной терапии, делает эту проблему все более актуальной. Диссертационное исследование Вороной Анастасии Александровны посвящено изучению новых путей неинвазивной диагностики нарушений минерального и костного обмена у больных с хронической болезнью почек, с использованием современных лабораторных маркеров костного ремоделирования и относительно недавно открытых белков – фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и трансмембранного белка Klotho. В настоящее время разработанный единый подход к оценке нарушений минерального и костного обмена при хронической болезни почек не является идеальным. В реальной клинической практике диагностика этих нарушений сводится в основном к определению общих биохимических

показателей, отражающих состояние фосфорного и кальциевого обмена, таких как неорганический фосфор, общий кальций сыворотки крови, паратиреоидный гормон и общая щелочная фосфатаза. Этот ограниченный набор иногда дополняется двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией, позволяющей оценить минеральную плотность костей пациента. «Золотым стандартом» оценки характера нарушений костного обмена и диагностики почечных остеодистрофий у пациентов с хронической болезнью почек является выполнение биопсии кости с двойной тетрациклиновой меткой. Однако этот метод инвазивной диагностики требует наличия специализированной лаборатории и применяется в ограниченном числе клиник мира. При этом нужно учитывать, что костный обмен меняется с течением времени на фоне заместительной почечной терапии, под влиянием активных метаболитов витамина D, кальцимитетиков, связывателей фосфора, других препаратов, используемых в лечении больных с хронической болезнью почек, а также после резекции околощитовидных желез. Все это обосновывает необходимость поиска новых путей неинвазивной диагностики нарушений минерального и костного обмена, что позволит не только идентифицировать пациентов, имеющих нарушения минерального и костного обменов, но и оценить эффективность проводимой терапии, а значит улучшить прогноз в отношении качества и продолжительности жизни пациентов, страдающих хронической болезнью почек.

Таким образом, рассматриваемая диссертация посвящена малоизученной в нефрологии проблеме, что делает ее актуальной с научной точки зрения. Так как пути решения поставленных научных задач тесно сопрягаются с решением конкретных вопросов ведения и лечения больных с хронической болезнью почек, данная работа является актуальной и для практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений диссертационного исследования базируется, прежде всего, на репрезентативном объеме выборки обследованных, включенных в исследование. Представляется достаточным количество современных методов обследования пациентов и применение адекватных методов медицинской статистики для анализа полученных данных. Основные научные положения, выносимые на защиту, четко сформулированы и нашли свое отражение в выводах диссертационного исследования.

Все перечисленной выше определяет высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна исследования.

Автором выполнен комплексный анализ оценки нарушений минерального и костного обменов с использованием нестандартных маркеров костного обмена у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. Впервые выполнено определение сывороточных концентраций FGF23 в зависимости от интервала значений Klotho, что позволило установить формулу взаимосвязи между FGF23 и Klotho у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Впервые у пациентов с хронической болезнью почек 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 FGF23 и Klotho. Впервые у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек, до начала заместительной почечной терапии и на фоне лечения гемодиализом, получены данные о взаимосвязи FGF23 и Klotho с маркерами костной резорбции, а у пациентов,

получающих лечение гемодиализом, определена целесообразность использования данных биомаркеров в качестве индикаторов снижения минеральной плотности костной ткани. Впервые у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии изучена зависимость маркеров костно-минерального обмена (FGF23, Klotho, остеопротегерина, активной изоформы 5b тартрат-резистентной кислой фосфатазы, С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1 типа, остеокальцина, С-концевых пропептидов коллагена 1 типа) от продолжительности лечения гемодиализом. Установлено, что лечение гемодиализом более 5 лет ухудшает показатели минерального и костного обмена. Продемонстрирована необходимость использования в диагностике нарушений минерального и костного обмена у пациентов с хронической болезнью почек дополнительных маркеров костного ремоделирования (TRAP5b, СІСР, FGF23 и Klotho). Таким образом, научная новизна полученных результатов не вызывают сомнений.

Теоретическая и практическая значимость.

Выполненное исследование дополняет имеющиеся в настоящее время сведения о состоянии костного и минерального обмена у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек, в том числе получающих заместительную почечную терапию. Автором обоснована необходимость в исследовании маркеров костного обмена TRAP5b и СІСР у пациентов с 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 или отсутствия гиперплазии околощитовидных желез, выраженности кальцификации сердечных клапанов. Впервые, у пациентов, получающих лечение гемодиализом, установлена связь между маркерами ремоделирования костной ткани и

паратиреоидным гормоном. Автором получены данные о частоте встречаемости нормальной и сниженной минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХБП 5 стадии, в том числе при стратификации по возрасту и полу. Установлено, что использование показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХБП 5 стадии для прогнозирования риска переломов необходимо дополнять оценкой маркеров костного обмена.

Таким образом, диссертационная работа Ворониной А.А. имеет четкую клиническую направленность, поскольку результаты исследования позволяют совершенствовать практическую деятельность врача.

Внедрение в практику.

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные материалы диссертации и результаты исследования 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 2012г.), на международной научно-практической конференции «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (г. Днепропетровск, 22-23 марта 2013г.), 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 2015г.), 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.). Результаты работы используются в клинической практике врача-терапевта, врача-нефролога ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова», г. Петрозаводск и внедрены в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, а также используются при проведении практических занятий со студентами старших курсов (5-6 курс) специальности «лечебное дело», «педиатрия» и врачей, проходящих специализацию по программе повышения квалификации.

Анализ структуры и содержание диссертации.

Материалы диссертации изложены на 142 страницах машинописного текста, иллюстрированы 18 рисунками и содержит 11 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 161 литературный источник, в том числе 32 отечественных и 129 зарубежных.

Введение составлено по схеме, рекомендуемой ВАК, и содержит описание актуальности работы, цели и задачи исследования, научную новизну, положения, выносимые на защиту, практическую значимость, данные о реализации и апробации работы.

Во второй главе «Методология клинического исследования» автором описаны основные этапы работы, методы общеклинического, специального,

дополнительного и инструментальных обследований, а также методы математической обработки результатов исследования.

Третья глава посвящена описанию результатов исследования. В первом разделе этой главы автор представил подробную клиническую характеристику обследованных больных с хронической болезнью 5 стадии, критерии включения и исключения из 1го этапа исследования. Далее описаны результаты изучения минеральной плотности костной ткани пациентов, включенных в исследование. Пациенты стратифицированы согласно классификации рекомендованной ВОЗ для диагностики остеопороза по значениям критерия «Т» на три группы: норма, остеопения, остеопороз. В каждой подгруппе была определена частота возникновения переломов костей различной локализации. Выполнен анализ влияния возраста и пола пациентов, гиперплазии околощитовидных желез на значения минеральной плотности костей. Далее следует описание второго этапа исследования, посвященного изучению лабораторных показателей костного обмена. Также приведена характеристика изученных пациентов, критерии включения и исключения в этап исследования. Изучены взаимосвязи клинических характеристик пациентов, биохимических показателей фосфорного и кальциевого обмена с изменениями маркеров костного обмена. Также изучено влияние гиперплазии околощитовидных желез на показатели костного обмена пациентов с хронической болезнью почек. Особый интерес представляют разделы, посвященные анализу влияния лабораторных показателей минерального обмена на развитие кальциноза сердечных клапанов и изменения минеральной плотности костей у пациентов, получающих лечение гемодиализом. В четвертой главе автор выполнил подробный анализ полученных в исследовании данных и сопоставил их с результатами исследований других авторов. В заключении подведены итоги выполненного исследования. Завершается работа выводами, которые изложены в 4 пунктах и соответствуют целям и задачам исследования.

Автором предложено 3 практические предложения, имеющие важное научное и прикладное значение. Полученные в ходе исследования результаты могут быть внедрены в практику врача-терапевта, врача-нефролога, отделений нефрологии и гемодиализа, учебный процесс.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК, отражает содержание работы в полном объеме. Содержание автореферата и научных публикаций полностью соответствуют содержанию и основным положениям диссертации.

Таким образом, научные положения, представленные в диссертации к защите, а также выводы и рекомендации, сделанные автором на основании результатов собственных клинических исследований, следует признать научно обоснованными и достоверными. В ходе рецензирования не возникло каких-либо принципиальных несогласий с идеями автора. Но в качестве пожелания хотелось бы дать рекомендацию для сравнительного анализа дефицита минеральной плотности костей пациентов использовать критерий Z, уменьшающий влияние не только пола, но и возраста. Следует учитывать, что классификация результатов денситометрии по критерию T, с градацией показателей минеральной плотности на норму, остеопению и остеопороз, была разработана ВОЗ для диагностики остеопороза у женщин постменопаузального возраста. Но признаю, что удобство этой классификации создает соблазн использовать ее в различных ситуациях для стратификации пациентов. Также, в качестве пожелания, хотелось бы дать совет при оценке минеральной плотности костей пациентов страдающих хронической болезнью почек анализировать три стандартные зоны, с обязательной оценкой костей предплечья, представленных преимущественно кортикальной костью, наиболее подверженной резорбции при прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза. Высказанные пожелания

не умаляют результаты выполненного исследования, но, я надеюсь, будут учтены при планировании будущих научных работ.

В порядке дискуссии прошу диссертанта осветить следующие вопросы:

1. Оценивая количество пациентов с дефицитом минеральной плотности костей, вы не обнаружили существенной разницы между лицами мужского и женского пола. Как вы можете объяснить этот парадокс? Известно, что в общей популяции женщины более подвержены риску развития остеопороза, в сравнение с мужчинами.

2. В вашем исследовании наименьшее число переломов было выявлено у пациентов с остеопорозом, наибольшее у пациентов с остеопенией. Как вы объясняете этот парадокс? И принимали ли вы с расчет характер этих переломов?

Заключение.

Диссертационная работа Ворониной Анастасии Александровны «Комплексная оценка минерально-костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача – оптимизирован метод неинвазивной оценки нарушений минерального и костного обмена у пациентов страдающих хронической болезнью почек. По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям, изложенным в пункте 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (научная специальность 14.01.04 – Внутренние болезни),

доктор медицинских наук, профессор  С.О. Мазуренко

«07» апреля 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
Телефон: +7 (911) 794-28-45; +7 (812) 326-03-26 (доб. 5236)
<http://www.med.spbu.ru>, e-mail: s.mazurenko@spbu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мазуренко Сергея Олеговича заверяю:

«9» апреля 2021 г.



 Краснова Е.П.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ ГЛАВНОГО
УПРАВЛЕНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
ПЕРСОНАЛОМ