«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе ГБОУ ВПО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
кандидат исторических наук Е.А. Вольская
«31» января 2016

ОТЗЫВ
ведущей организации
о научно-практической ценности диссертации
Ананьина Петра Владимировича на тему
«Роль фактора роста фибробластов 23 в формировании костно-минеральных нарушений у детей с хронической болезнью почек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - «Педиатрия»

Актуальность темы выполненной работы

Развитие и прогрессирование костно-минеральных расстройств при почечной патологии позволяют отнести их к разряду актуальных медико-социальных проблем. При этом ведущая роль отводится не только нарушению Са-Р гомеостаза при снижении функции почек, но и изменению циркулирующих уровней гормонов: паратиреоидного гормона, 25-гидроксивитамина D, 1,25-дигидроксивитамина D, других метаболитов витамина D, фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и гормона роста.. Известно, что расстройства минерального обмена при хронической болезни почек (ХБП) способствует развитию гиперпаратиреоза, заболеваний кости и ведет к повышению кардиоваскулярной заболеваемости и летальности. При этом уровень FGF-23 повышается еще до появления гиперпаратиреоза и изменения уровня фосфора в сыворотке крови. Поэтому данный показатель может служить ранним маркером прогрессирования минеральной костной болезни.

Биологические эффекты и физиологическая роль FGF-23 были выяснены только в последнее время, в основном, на моделях животных. В почках

FGF-23 индуцирует фосфатурию, супрессируя экспрессию натрий-фосфорного котранспортера типа IIa и IIc в проксимальных канальцах. FGF-23 также супрессирует образование 1,25 (OH)2D, ингибируя 1-альфа-гидроксилазу, конвертирующую 25-гидроксивитамин D в 1,25 (OH)2D и стимулирует образование 24-гидроксилазы, конвертирующую 1,25 (OH)2D в неактивные метаболиты в проксимальных канальцах почек.

Также стало известным, что при наследственных гипофосфатемических рахитах фосфатурия и костные расстройства ассоциированы с повышением активности FGF-23. Однако данные публикации единичные, которые в основном касались различных типов тубулопатий, гипофосфатемических состояний, связанных с дефицитом витамина D или вторичным гиперкортицизмом. Из-за широкого разброса уровней FGF-23 при различных нозологических формах, эти данные не могут быть экстраполированы в педиатрической практике, что делает подобные исследования актуальными.

Изучение уровня FGF-23 у больных с ХБП показало четкую его зависимость от уровня клубочковой фильтрации. Повышение FGF-23 уже на ранних стадиях ХБП направлено на поддержание нейтрального баланса фосфора, за счет увеличения экскреции его с мочой, уменьшения гастроинтестинальной абсорбции фосфора и супрессии продукции 1,25 (OH)2D. У больных с терминальной стадией ХПН уровень FGF-23 может повышаться уже в 1000 раз по сравнению с нормой. Тем не менее, роль FGF-23 в развитии костно-минеральных нарушений у детей с ХБП еще недостаточно изучена.

Таким образом, сформулированная автором цель исследования диссертационной работы – установить роль фактора роста фибробластов в патогенезе нефропатий, сопровождающихся нарушением обмена фосфатов у детей, и выявить взаимосвязь с общепринятыми показателями минерального обмена, является вполне актуальной и обоснованной.

Новизна исследования и полученных результатов

У детей с различными формами фосфортеряющих тубулопатий впервые исследована активность FGF-23. На основании проведенных исследований автором доказана роль FGF-23 как основного фосфатурического фактора у детей при гипофосфатемическом рахите. Впервые установлена связь между уровнем FGF-23 в крови и выраженностью фосфатурии у детей с гипофосфатемическими рахитами. Автором убедительно продемонстрировано, что при синдроме Фанкони выявляется высокий уровень FGF-23 при синдроме Фанкони. Доказано, что FGF-23 может принимать вторичное участие в патогенезе минеральных и костных нарушений при синдроме Фанкони. Также впервые установлена взаимосвязь FGF-23 с основными показателями минерального обмена у детей при остеопорозе, индуцированном приемом стероидов. Повышения уровня FGF-23 у данной категории детей связано с ответом на терапию метаболитами витамина D. Доказано, что для детей со сниженной фильтрационной функцией почек характерно повышение уровня интактного фактора роста фибробластов. Убедительно продемонстрировано, что при прогрессирующем снижении функции почек повышается уровень FGF-23, достигая максимальных значений при терминальной стадии ХБП.

Практическая значимость работы

Научно-практическая значимость работы состоит в том, что у детей с нарушениями почечного транспорта фосфора, а также со снижением функции почек по клубочковой фильтрации рекомендуется измерение уровня iFGF-23 для оценки тяжести нарушений и оптимизации терапии. При высоком уровне iFGF-23 в крови у детей с ХБП необходимо проведение комплексной оценки минерального обмена. Проведенная автором работа позволила выделить повышение уровня iFGF-23 в крови в качестве раннего маркера минеральной костной болезни при ХБП. Полученные результаты обосновывают проведение терапии метаболитами витамина D и ограничение потребления фосфора с пищей даже при отсутствии других маркеров минерально-костной болезни при ХБП. Предложенные автором

рекомендации по лечению детей с Х-сцепленным гипофосфатемическим рахитом с ранним началом заместительной терапии фосфатами и метаболитами витамина D предупредит инвалидизацию пациентов. В результате проведения консервативной терапии минеральных нарушений на ранних этапах позволит предотвратить оперативное лечение костных деформаций нижних конечностей или отсрочить хирургическую коррекцию.

Достоверность полученных результатов

Диссертация написана по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания объемов и методов исследования, двух глав с результатами собственного исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст изложен на 115 страницах машинописного текста, включает 12 таблиц, 17 рисунков. Библиографический указатель содержит 143 источника, из них 9 отечественных, 134 - зарубежных.

Во введении обоснована актуальность исследования, четко сформулирована цель и задачи работы. Глава, посвящённая обзору литературы, отражает современные представления о регуляции обмена фосфора, а также особенности его обмена при различных заболеваниях почек. Во второй главе отражены материалы, методы и объем исследования, также представлен дизайн исследования и описание примененных методов статистической обработки.

В главах, посвященных результатам собственных исследований представлена характеристика минерального обмена пациентов с применением общепринятых маркеров и измерения уровня интактного FGF-23.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обусловлена применением стандартизованных лабораторных методов исследования и применением современных методов статистической обработки результатов.

При обсуждении полученных данных использовано сопоставление собственных результатов с полученными ранее сведениями из мировой

литературы, установлена сопоставимость результатов, дана оценка результатам, полученным впервые. Анализ результатов собственного исследования проведен корректно, сформулированные положения диссертации не вызывают возражений.

Автором выделены также обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из полученных результатов. Представлены практические рекомендации.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, выполнен полноценный обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, лично собран исходный материал (сбор первичного материала, непосредственное ведение больных), проведена апробация результатов и подготовка публикаций. Статистический анализ полученных данных проведен самостоятельно.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Основные положения диссертации изложены в автореферате и опубликованы в трех печатных работах, в том числе в двух статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Результаты обсуждены на XIX конгрессе педиатров России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертации Ананьина П.В. могут быть использованы в работе нефрологического отделения и отделения восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями ФГАУ «НЦЗД» МЗ России, а также в других лечебных учреждениях, специализирующихся на работе по аналогичной тематике. А также могут использоваться в учебно-педагогическом процессе при изучении нефрологии и педиатрии в учреждениях высшего профессионального образования и дополнительного

профессионального образования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Необходимо отметить большой объем выполненной автором работы. Обращает на себя внимание количество материала, подвергнутого статистической обработке, достоверность полученных результатов. В целом, диссертационная работа написана грамотно, научным языком, имеет правильную структуру. Работа затрагивает малоизученные аспекты важной патологии и представляет значительный интерес для специалистов нефрологических отделений, диализных центров и различных медицинских учреждений.

Заключение

Таким образом, диссертация Ананьина Петра Владимировича «Роль фактора роста фибробластов 23 в формировании костно-минеральных нарушений у детей с хронической болезнью почек», выполненная под руководством профессора Цыгина А.Н., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по оптимизации диагностики и терапии минеральных нарушений у детей с заболеваниями почек. Работа обладает значительным теоретическим и практическим значением для педиатрии.

Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации полностью соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г.), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ананьин Петр Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – «Педиатрия».

Отзыв на диссертацию Ананьина Петра Владимировича «Роль фактора роста фибробластов 23 в формировании костно-минеральных нарушений у детей с хронической болезнью почек» обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России «31» августа 2016 года (протокол № 36).

Заведующая кафедрой педиатрии
ГБОУ ВПО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова
Минздрава России,
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор О.В. Зайцева

Адрес: 127473, г. Москва,
ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон: 8 (499) 251-65-66
e-mail: olga6505963@yandex.ru

Подпись д.м.н., профессора О.В.Зайцевой заверяю:
Ученый секретарь ГБОУ ВПО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

«31» августа 2016 г. Васюк Юрий Александрович