

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертацію Одарчук Ірини Володимирівни «Клініко-патогенетичні особливості пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку», поданої у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10- педіатрія

Актуальність теми дисертаційного дослідження визначається вже лише тим, що в колі підвищеного інтересу – патологія у дітей раннього віку, яка завжди асоціюється із труднощами діагностики та лікування. Зважаючи на віковий аспект стає зрозумілим, що морфофункціональна незрілість органів сечовиділення вирізняє не лише особливості клінічної симптоматики, але й потребує цілеспрямованого підходу у виборі етіотропної патогенетичної терапії. Водночас, діагностика пієлонефриту у дітей раннього віку утруднена, адже клінічна картина малосимптомна та перед усім представлена інтоксикаційним синдромом, який не містить специфічних нефрологічних критеріїв. Недаремно в клінічній практиці виокремлюють перебіг пієлонефриту у дітей перших років, оскільки це асоціюється із низькою специфічністю симптомів та недосконалою функціональною спроможністю нирки, як органу детоксикації.

Особливе значення має не лише своєчасна та адекватна за обсягом обстеження діагностика, але й мотивована, органоспецифічна терапія. В клінічній практиці вибір етіотропної і патогенетичної терапії не має можливості опиратись на результати строго специфічних лабораторних маркерів. Дана обставина обумовлена і тим, що верифікація активності пієлонефриту у цих хворих нашоується на низку труднощів (функціональна незрілість імунної системи, вікові параметри гемограми,

тощо), а тому в ряді випадків є причиною прологанції запалення із можливим надалі фіброзуванням.

Вторинні пієлонефрити відносять до найбільш частих причин хронізацій патології, із наступним виникненням ниркової недостатності. Основна причина чого є активація механізмів фіброзоутворення, яке складно клінічно верифікувати, в той час як біопсія виконується в поодиноких випадках. Зважаючи на вище згадане, пошук лабораторних маркерів активності запального процесу, доказів склерозування нирки – є надзвичайно необхідним. Прогноз пієлонефриту на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу залежить від ефективності купування запалення, що є попередженням склерозування ниркової паренхіми, функціональної недостатності. Перебіг запальних процесів, регенераторна здатність нирки у дітей активізують механізми детоксикації та самовідновлення. Однак і на даний час не існує високо специфічних та інформативних маркерів виразності запалення і доказів активованого фіброзування.

Дане дослідження присвячене важливому завданню, яке покликане попередити хронізацію процесу та декомпенсацію функції нирки у дітей раннього віку із вторинними пієлонефритами. А тому, вважаю, що тема дисертаційної роботи Одарчук І.В. «Клініко-патогенетичні особливості пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку» – актуальна, а дане дослідження – є потрібним для клінічної медицини.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертація є фрагментом, а здобувач – співвиконавцем планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (номер держреєстрації 0109U005503) та «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (номер держреєстрації 0115U007075).

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Отримані в ході дослідження результати відзначаються науковою новизною, а саме: встановлені інформативні маркери активності запального процесу та фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей. Зокрема, доведено доцільність визначення вмісту прокальцитоніну та моноцитарного-хемоатрактантного протеїну-1 в сироватці крові, як ранніх маркерів активності. Отримано нові наукові дані щодо ролі трансформуючого фактора росту $\beta 1$, галектину – 3, як маркерів фіброзоутворення при пієлонефриті у дітей раннього віку та встановлено підвищення їх рівнів у сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Встановлено асоціативні зв'язки маркерів запалення із параклінічними показниками пієлонефриту у дітей раннього віку. Встановлено системні взаємовідношення між інтегральними показниками фіброзоутворення та активності запального процесу, що відображають основні клінічні прояви пієлонефриту та розвиток нефросклерозу у дітей раннього віку.

Комплексно вивчена та доповнена параклінічна характеристика пієлонефриту у дітей залежно від поліморфізму гену трансформуючого фактору росту- $\beta 1$. Встановлено, що у випадку генотипу C-509C та T+869T гена TGF- $\beta 1$ спостерігається висока активність запального процесу у нирках та підвищення маркерів фіброзоутворення, в порівнянні із генотипом T-509T та C+ 869 C гена трансформуючого фактору росту- $\beta 1$.

Теоретичне значення результатів дослідження. Дисертант узагальнила відомі наукові дані та власні отримані результати, що дозволило окреслити схему патогенезу пієлонефриту у дітей.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані нові дані та доповнені існуючі уявлення про патогенетичні особливості перебігу пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Патогенетично обґрунтовано спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті на підставі визначення вмісту прокальцитоніну та

моноцитарного-хемоаттрактантного протеїну-1, які є ранніми його маркерами (патент України на корисну модель № 100826).

Запропоновано спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку за визначенням TGF- β 1, галектину – 3 в сироватці крові (патент України на корисну модель № 106925).

Розроблено алгоритм діагностики фібротичних змін при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Впровадження результатів дослідження у практику роботи Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької обласної дитячої лікарні, Харківської міської дитячої клінічної лікарні, Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні, Чернівецької міської дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Ужгородської міської дитячої клінічної лікарні.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота узагальнює результати клінічного, лабораторно-інструментального, молекулярно-генетичного та доповненого спеціальними методами дослідження 150 дітей, 100 хворих із пієлонефритом, 50 здорових малюків.

Застосований ефективний та послідовний методологічний підхід до збору інформації, формування клінічних груп, що узгоджується із метою та завданнями. Клінічні групи обстежених є рівноцінними за кількістю та співставимими за параметрами, які вивчаються. Отримані результати мають логічну клінічну інтерпретацію, містять елементи порівняльного аналізу та опрацьовані із використанням адекватних статистичних методів; що дало підстави автору сформулювати виважені та обґрунтовані висновки.

Дисертаційна робота за змістом і сутністю безумовно, є клінічною, використані сучасні методи обстеження та статистичного аналізу, які дали підстави автору досягнути поставленої мети. Робота викладена літературною

українською мовою, послідовно, логічно, добре ілюстрована і легко сприймається.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Результати дисертаційного дослідження висвітлені у 22 роботах, у тому числі 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття - в іноземному періодичному виданні, 2 патенти на корисну модель, 15– у матеріалах з'їздів, конференцій.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках тексту (основний обсяг складає 163 сторінки), складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів обстеження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 234 джерел (кирилицею - 79, латиною - 155), додатків. Робота ілюстрована 18 рисунками і 47 таблицями.

Дисертантом чітко сформульовані мета і завдання роботи. У вступі дисертації логічно та повністю висвітлена актуальність даної проблеми.

Наведений зв'язок роботи із науковим планом, наукова новизна і практичне значення, апробація роботи та публікації за матеріалами дисертації.

Розділ 1 «Пієлонефрит у дітей раннього віку: сучасні уявлення про причини виникнення, механізми розвитку, принципи діагностики» (аналітичний огляд літератури). Дисертант аналізує епідеміологічну ситуацію щодо поширення пієлонефриту у дітей раннього віку, провідні етіологічні чинники, патогенетичні особливості та сучасні можливості його діагностики. При цьому окремо приділена увага питанням вторинного пієлонефриту у дітей раннього віку.

Представлений матеріал засвідчив високий рівень володіння дисертантом професійними знаннями, вміння аналізувати, робити висновки, вирізняти суть проблеми та визначати підходи до її вирішення.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» вміщує два підрозділи:

2.1. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих;

2.2. Методи дослідження. Дисертант представила детальну характеристику обстежених хворих, оговорила критерії створення клінічних груп; застосовані обов'язкові та спеціальні методи обстеження; засоби статистичного опрацювання отриманих результатів. Методологічно робота вдало спланована, застосовані нові методи дослідження, в тому числі, молекулярно-генетичні. Звертає увагу обсяг та предмет лабораторних досліджень, що спроможні скласти альтернативу складним інвазивним методам, зокрема біопсії нирки. Отримані дані мають предметну статистичну обробку. Зміст розділу повністю відповідає його назві.

Розділ 3 «Клініко – лабораторна характеристика пієлонефриту у дітей раннього віку» вміщує 2 підрозділи. На першому етапі здійснений поглиблений аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих дітей. За його результатами автор робить висновок про зростання частоти вроджених вад сечової системи та власне – міхурово-сечовідного рефлюксу як об'язуючого фактору при пієлонефриті у дітей раннього віку (3.1.).

3.2 «Клініко – параклінічна характеристика пієлонефриту у дітей раннього віку» висвітлює детальну клінічну характеристику провідних синдромів (сечового, інтоксикаційного, диспепсичного) у групах порівняння. Звертає на себе увагу суттєве переважання саме сечового синдрому (100 % випадків), а інтоксикаційний – лише у 84 % хворих. Водночас, дисертант окремо вирізняє диспепсичний синдром у пацієнтів основної групи, і тут виникає певна дискусія. Адже, саме для дітей раннього віку і є характерним превалювання в клінічній картині «позаниркових» симптомів; тому диспепсичні прояви можна розцінювати, як прояв інтоксикаційного синдрому, внаслідок уремичного ураження травного каналу.

Детально висвітлено трактування виразності запального процесу у дітей в групах порівняння; встановлені гендерні відмінності окремих досліджуваних показників. Загалом встановлено, що пієлонефрит та тлі міхурово-сечовідного рефлюксу частіше супроводжується активністю запального процесу III ступеня, тоді як в групі порівняння переважають I-II ступінь активності. Автор

аналізує дані інструментальних методів дослідження, що свідчить про високий професійний рівень.

Розділ 4 « Патогенетичні особливості пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку» містить 2 підрозділи (4.1 Діагностичне значення прокальцитоніну та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 при пієлонефриті у дітей раннього віку; 4.2 Діагностичне значення галактину 3 та трансформуючого фактора росту В1 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку). Встановлено, що прокальцитонін у дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу володіє високою чутливістю (74,0 %) та специфічністю (48,0 %). Надалі згаданий маркер детально характеризується з погляду на ступінь активності запалення, часу визначення, стану хворого, тощо.

Встановлена кореляційна залежність вмісту прокальцитоніну та загальноновизнаних лабораторних тестів.

Окрім того, проведено визначення вмісту моноцитарного хемоаттрактантного протеїну, яке встановило його діагностичну чутливість, специфічність та прогностичну цінність при верифікації активності запалення при пієлонефриті.

Особливу увагу привертає розділ 4.2, присвячений вивченню ролі окремих маркерів фіброзоутворення в нирці. Зокрема, встановлена висока чутливість (81,0 %), специфічність вмісту галактину 3 в крові, як критерію активованого фіброзування. Вище згадане базується на результатах детального аналізу вмісту галактину 3 в розрізі клінічних синдромів, активності запалення, лабораторних маркерів, тощо. З такою ж ретельністю проведений аналіз вмісту трансформуючого фактору росту – В1, як критерію фіброзоутворення.

Розділ завершується представленим клінічним випадком, де дисертант демонструє клінічну інтерпретацію симптомів, параклінічних досліджень, що полегшує сприйняття матеріалу.

Розділ 5 «Вплив поліморфних варіантів -509 сс та +869 тт гена TGF – β 1 на перебіг та ефективність лікування пієлонефриту у дітей раннього віку» містить результати молекулярно-генетичного аналізу ; коментує розподіл генотипів поліморфізму С > Т в позиції -509 та +869 гену TGF – β 1 у обстежених дітей. Суттєва увага відведена клініко-лабораторній характеристиці пієлонефриту залежно від розподілу генотипів поліморфного маркера TGF – β 1. Розділ містить цінну інформацію, що доповнює розуміння механізмів перебігу вторинних пієлонефритів; роль генетичних предикторів фіброзу; що визначає прогноз перебігу пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу.

Отримані результати мають всебічне клінічне тлумачення, що доводить високу фахову підготовку автора, його здатність аналізувати клінічні симптоми та їх динаміку високо професійно. В цілому це демонструє вдале поєднання послідовного дослідника і вдумливого, досвідченого клініциста.

Розділи власних досліджень привертають увагу логічним викладом клінічного матеріалу, вдалою інтерпретацією результатів, послідовністю дій, комплексним підходом до тлумачення конкретної клінічної ситуації.

Кожний розділ власних досліджень завершується коротким резюме із вирізненням основних положень; та посиланням на друковані праці, в яких вміщені наведені дані.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження – розділ, який справив на мене особливе позитивне враження. Автор дуже компетентно мотивує результати власних спеціальних досліджень в розрізі існуючих аналогічних наукових розробок; демонструє професійні вміння аналізувати клінічну проблему; акцентує на ролі цілеспрямованого підходу до оцінки активності запалення та ранніх критеріїв фіброзу при пієлонефриті.

Висновки дисертації логічно виходять зі змісту роботи, обґрунтовані, містять нові науково-практичні положення. Практичні рекомендації логічно пов'язані із отриманими в дисертації результатами.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертація в цілому оформлена відповідно до існуючих правил. Зустрічаються окремі невеликі вирази, граматичні помилки. Наведене вище не зменшує наукову та практичну цінність дисертаційного дослідження, не має принципового значення, а тому не зменшує вагу отриманих результатів.

Однак, як продовження наукової дискусії хочеться почути думку дисертанта на наступні запитання:

1. При оцінці ступеня активності запалення в клінічних групах, Ви отримали найвищий рівень С-реактивного протеїну у хворих групи порівняння із першим ступенем активності запалення. Як Ви це можете пояснити?

2. Вами встановлено, що активність запального процесу визначає активність фібротичних механізмів. Яким чином тривалість запалення при пієлонефриті впливає на процеси фіброзування?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Слід відмітити, що основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко впроваджені у практику дитячих лікувально-профілактичних закладів.

Висновок. Дисертаційна робота Одарчук Ірини Володимирівни «Клініко-патогенетичні особливості пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку» - є завершеною науковою роботою і містить нове вирішення актуального наукового завдання сучасної педіатрії – удосконалити методи діагностики пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку завдяки визначенню маркерів запалення, фіброзування, поліморфізму гена трансформуючого фактору росту $\beta 1$. Дисертаційна робота Одарчук І.В. за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, практичним та теоретичним значенням, рівнем методичного вирішення визначених завдань повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку призначення наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.04.2013 року №

567 зі змінами та доповненнями внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 року № 656, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - «Педіатрія».

Завідувач кафедри педіатрії
навчально-наукового інституту
післядипломної освіти
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»



заслужений діяч науки і
техніки України,
доктор медичних наук,
професор Банадига Н.В.