

## **ВІДГУК**

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

### **1.Актуальність обраної теми.**

У клінічній практиці інфекція сечовидільної системи не втрачає своєї актуальності і гостроти, оскільки лікування та вторинна профілактика даної патології у дітей досить часто викликають труднощі серед практикуючих лікарів. Згідно зі статистичними звітами МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи у дітей за останні 5 років в Україні зросла з 40 до 56/1000 дитячого населення.

Запальні захворювання органів сечової системи впродовж останніх років складають 77-89% всіх випадків госпіталізації дітей у нефрологічні стаціонари. Серед них у клінічному плані найбільш значимим є пієлонефрит, оскільки його поширення в Україні становить 0,36%, що відповідає аналогічним показникам в інших країнах. Вважається, що в грудному віці хворіють пієлонефритом стільки ж дітей, скільки в наступні 14 років життя разом узяті. Варто відзначити, що у 2–2,5 рази зросла кількість латентних та безсимптомних форм пієлонефриту у дітей раннього віку.

Основними факторами, що сприяють розвитку первинного пієлонефриту, є вірулентна і досить масивна інфекція, зниження неспецифічної резистентності організму, порушення мікроциркуляції у нирках, деякі екстрауренальні патологічні стани. Факторами, що сприяють виникненню вторинного пієлонефриту у дітей, поряд із зазначеними вище чинниками, найчастіше є уродинамічні порушення внаслідок аномалій

розвитку нирок і сечовивідних шляхів, дисплазії ниркової тканини і метаболічні порушення

Все наведене робить проблему пієлонефриту надзвичайно актуальною та вказує на необхідність поглибленого вивчення епідеміології запального процесу в нирках саме серед контингенту дітей раннього віку. Суб'єктивність клінічних проявів, що супроводжують перебіг пієлонефриту у дітей раннього віку, відсутність достовірних клінічних ознак активності запального процесу, зумовлюють необхідність проведення комплексного клініко-лабораторного та функціонального дослідження. Практично не вивчені у дітей раннього віку взаємозв'язки між показниками активності запального процесу та маркерами формування незворотніх змін у нирковій паренхімі. Відкритим також залишається питання залежності фібротичних змін у нирках від генетичних факторів. Визначення значення окремих генів, їх поліморфізм і варіацій у прояві індивідуальних фенотипів людини дозволяє наблизитися до розуміння біологічної сутності захворювань, а одержані при такому підході дані дають можливість виділяти групи ризику розвитку досліджуваної патології.

2. Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані дисертанткою основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані достатньою кількістю ретельно опрацьованого фактичного матеріалу, що включав ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих дітей раннього віку, які знаходилися на лікуванні у відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні за період із 2011 по 2013 рр. та у нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні за період із 2013 по 2015 рр., результати обстеження дітей віком від 1 місяця до 3 років: 50 дітей із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (основна група), 50 дітей із пієлонефритом без ознак міхурово-сечовідного рефлюксу (група порівняння) та 50 практично здорових дітей (контрольна

група), що включали загальні клінічні, біохімічні та спеціальні (визначення трансформуючого фактора росту В1, галектину 3, прокальцитоніну та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1 методом ІФА, визначення поліморфізму гена трансформуючого фактора росту В1 у позиціях -509 та +869 методом ПЛР) та інструментальні (УЗД дослідження органів черевної порожнини, зокрема нирок, мікційна цистографія та екскреторна урографія), дослідження, а також сучасні методи статистичної обробки матеріалу.

3. Достовірність основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, проведених наукових досліджень та одержаних результатів.

Сформульовані основні наукові положення даного дисертаційного дослідження, висновки та практичні рекомендації ґрунтовані на використанні адекватних до поставлених задач дослідження, інформативних і сучасних методах клінічних досліджень, статистичної обробки результатів та методології оцінки впливу різних чинників на перебіг патології.

Всі результати досліджень оцінювалися шляхом обчислення вірогідності відмінностей за критерієм Ст'юдента, методом кутового перетворення Фішера та кореляційних зв'язків за Пірсоном, достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні, а між залежними кількісними величинами – за допомогою критерію Вілкоксона. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів Odds Ratio (OR) із довірчим інтервалом 95 %. При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (Se) та специфічність (Sp). Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію  $\chi^2$ .

Перераховане вище дозволяє оцінити основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації та одержані результати досліджень як вірогідні.

4.Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів.

Основні завдання роботи, що рецензується, заключалися у:

-проведенні аналізу факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей раннього віку;

-клініко - параклінічній характеристиці пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку;

-визначенні прокальцитоніну, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1, трансформуючого фактора росту В1, галектину 3 у сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу як маркерів активності запального процесу та фіброзу;

- визначенні впливу алельного поліморфізму гена трансформуючого фактора росту В1 на клініко-лабораторні показники пієлонефриту у дітей раннього віку.

-обґрунтуванні алгоритму діагностичних заходів при пієлонефриті на тлі міхуро-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Вперше в Україні доведено патогенетичне значення вмісту прокальцитоніну та моноцитарного-хемоаттрактантного протеїну 1 в сироватці крові при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу, як ранніх маркерів активності запального процесу, отримані нові наукові дані щодо ролі трансформуючого фактора росту В1, галектину 3, як маркерів фіброзоутворення при пієлонефриті у дітей раннього віку та дані щодо частоти комбінації алельних варіантів гену трансформуючого фактора росту В1 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.

Доповнено наукові дані щодо комплексу клініко-параклінічної характеристики пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку, що характеризується малосимптомним перебігом при наявності сечового синдрому та високої активності запального процесу.

#### 5. Практичне значення одержаних результатів.

Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили обґрунтувати спосіб діагностики активності запального процесу при пієлонефриті у дітей раннього віку за визначенням рівня прокальцитоніну, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну 1, які є ранніми його маркерами (патент України на корисну модель № 100826) та спосіб діагностики фіброзоутворення при пієлонефриті за визначенням TGF- $\beta$ 1, галектину – 3 в сироватці крові (патент України на корисну модель № 106925), виділити критерії ризику розвитку фібротичних порушень при пієлонефриті, розробити алгоритм діагностики фібротичних змін при пієлонефриті.

Розроблені в ході досліджень рекомендації автором впроваджені у практику охорони здоров'я дітей та підлітків у 7 областях України та використовуються у навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів України.

6. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації у повній мірі добре висвітлені у 22 наукових працях (4 статті у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні, 15 наукових праць - надруковано у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій) та захищені 2 деклараційними патентами України на корисну модель.

#### 7. Структура дисертації.

Дисертаційну роботу написано відповідно загальноприйнятій формі загальним об'ємом 209 сторінок (основний текст - 163 сторінки)

машинописного тексту. Дана робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій.

Список використаної літератури містить 234 джерела вітчизняних, російськомовних та англomовних авторів. Слід зауважити, що більшість із них англomовні автори, що засвідчує те, що робота пов'язана зі світовою наукою. Робота ілюстрована таблицями та рисунками.

У вступі автор розкриває сутність наукової проблеми та її значення у педіатричній науці та практиці, підстави та вихідні дані для розробки обраної теми, обґрунтовує необхідність, доцільність та важливість проведення дослідження у цьому напрямку.

Стан розглянутих у дисертації проблем достатньо повно та критично проаналізовано. Відбір джерел літератури, їх критичний аналіз та вибір нового наукового напрямку засвідчує високу спеціальну ерудицію автора дисертаційної роботи.

Матеріал та методи досліджень повністю відповідають основним напрямкам роботи. В дисертації виконані сучасні високоінформативні методи дослідження, які адекватні поставленим задачам.

Результати власних досліджень логічно та послідовно викладені у 3 наступних розділах, які повністю розкривають поставлені задачі дослідження.

Розділ 3 «Клініко – лабораторна характеристика пієлонефриту у дітей раннього віку» складається із двох підрозділів: ретроспективного дослідження та клініко – параклінічної характеристики пієлонефриту у дітей раннього віку.

Проведений аналіз клініко-лабораторної характеристики у обстежених дітей показав, що загальноприйняті показники активності запального процесу мають невисоку специфічність як при вторинному, так і при

первинному пієлонефриті, що потребує пошуку сучасних діагностичних методів дослідження активності запального процесу.

Розділ 4 присвячений патогенетичним особливостям пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку і також складається з двох підрозділів. Автором встановлено, що у дітей раннього віку основної групи перебіг пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу супроводжується більш вираженими змінами показників активності запального процесу та маркерів фіброзоутворення відносно дітей групи порівняння та контрольної групи, що свідчить про важчий перебіг захворювання при вторинному його генезі. Також встановлено виражену активність маркерів запалення залежно від ступеня активності запального процесу. Автор робить припущення, що виявлене поєднання зростання активності запального процесу в комплексі із підвищеним вмістом показників фіброзоутворення свідчить про можливість формування склеротичних змін у нирках дітей, які мають II та III ступені активності запального процесу.

Проведений аналіз інтеркореляцій між лабораторними показниками активності запального процесу та показниками фіброзоутворення у дітей раннього віку із пієлонефритом на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу доводить наявність високого ступеня інтеграції усіх показників, які включені в кореляційну структуру. Завершується розділ вдало підібраними та ретельно описаними клінічними випадками.

Розділ 5 «Вплив поліморфних варіантів -509 cc та +869 tt гена *tgfb1* на перебіг пієлонефриту у дітей раннього віку» присвячений пошуку відповіді на питання встановлення факторів, які впливають на формування незворотних змін у паренхімі нирок при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку, ефективність терапевтичної відповіді, адже ці питання залишаються на сьогоднішній день дискусійними та не в повній мірі з'ясованими. Автор робить припущення, що відповідь на дані запитання, ймовірно, лежать в основі генетичних

механізмів. Визначення генетичних факторів, що впливають на виникнення незворотних змін у нирках дітей, має важливе значення в розумінні механізмів розвитку фіброзоутворення при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу. Отримані дані генетичного дослідження свідчать про генетичну детермінованість вторинного генезу захворювання. Автором встановлено виражену залежність ступеня активності запального процесу від поліморфних варіантів гена TGF – B1. Окрім того, проведений аналіз взаємозв'язку між поліморфними варіантами гена TGF – B1 та сироватковим рівнем профібротичного фактора вказав на високий рівень трансформуючого фактора росту у гомозигот С-509С та Т+869Т, що свідчить про можливість формування склеротичних змін у нирках дітей, які є носіями вказаних генотипів.

В аналізі та узагальненні одержаних результатів автор лаконічно та переконливо підбиває підсумок значної за змістом роботи з вивчення клініко-лабораторних особливостей та критеріїв діагностики пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу в дітей раннього віку.

Характеризуючи в цілому власні дослідження (розділи 3-5), необхідно констатувати, що автором проведене значне у науковому та практичному відношенні дослідження з можливостей підвищення ефективності діагностики пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку.

Результати власних досліджень викладені автором послідовно, логічно, за загальноприйнятим для подібних робіт стилем. Робота вдало завершується висновками та чітко викладеними практичними рекомендаціями, які повністю відображують результати проведених клініко-параклінічних досліджень та є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Але, як і в кожній праці, в роботі є окремі зауваження (описки, окремі невдалі вирази), які не мають принципового характеру і не зменшують позитивної оцінки дисертації як у цілому, так і розроблених автором висновків та практичних рекомендацій.



При ознайомленні з роботою виникло ряд запитань до дисертанта, зокрема:

1. У науковій літературі наведені дані, і Ваші дослідження також підтвердили, гендерну залежність рівня трансформуючого фактора росту В1 у хворих на патологію нирок. Як Ви можете пояснити цей феномен?

2. Чи проводилося катамнестичне спостереження за хворими, які є носіями монозиготного алельного поліморфізму гена трансформуючого фактора росту В1?

3. Чи доцільним було би таким пацієнтам проводити проспективне медико-генетичне консультування, що дозволило би визначити схильність та покращити діагностику міхурово-сечовідного рефлюксу, особливо у дітей раннього віку?

#### Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Одарчук Ірини Володимирівни «Клініко-патогенетичні особливості пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку», є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить принципово нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують конкретне наукове завдання – підвищення ефективності діагностики пієлонефриту на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей раннього віку, та має суттєве значення для наукової та практичної педіатрії.

Запропоновані автором наукові висновки, практичні рекомендації вірогідні, достатньо обґрунтовані і відповідають завданням дослідження.

Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, а також результати проведених досліджень, у повній мірі висвітлені у наукових працях та неодноразово заслуховувалися на конференціях різного рівня.

За актуальністю теми, науково-методичним та за фундаментальним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19 серпня 2015 року та №1159 від 30 грудня 2015 року, а Одарчук Ірина Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10- педіатрія.

Офіційний опонент:

професор кафедри педіатрії та медичної генетики

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»,

доктор медичних наук, професор

Т.В. Сорокман

Підпис Сорокман засвідчую:  
Начальник відділу кадрів  
Вищого державного навчального закладу України  
"Буковинський державний медичний університет"

