

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Юрцевої Алли Петрівни на дисертацію Іськів Мар'яни Юріївни на тему «Особливості перебігу пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини», яка представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертаційної роботи. Інфекції сечової системи (ІСС) є найчисленнішими в структурі нефрологічних захворювань і посідають одне з перших місць серед інфекцій організму людини загалом. Не дивлячись на успіхи в діагностиці і лікуванні дітей з цією патологією, їхня поширеність в Україні не зменшується. Труднощі в діагностиці і лікуванні інфекційно-запальних захворювань сечової системи в значній мірі зумовлені тим, що разом із маніфестними проявами хвороби існують її малосимптомні варіанти. Останні нерідко мають латентний перебіг і маніфестують у дитячому віці на тлі інтеркурентних інфекцій. Лікування і профілактика інфекції сечової системи - найскладніше і неоднозначне питання в педіатричній нефрології. Особливо це стосується пієлонефриту - одного з найтяжчих захворювань сечовидільної системи як за перебігом, так і за наслідками. Тривалий перебіг пієлонефриту може призводити до зниження функцій нирок за рахунок порушень уродинаміки та тубулоінтерстиціального процесу, що є ознаками хронічної хвороби нирок.

На перебіг пієлонефриту впливають численні екзо- та ендогенні фактори ризику, які зумовлюють несприятливий його перебіг і неефективність лікування. Останнім часом прогресування багатьох хронічних захворювань пов'язують з їхнім поєднанням з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ). Недиференційована дисплазія сполучної тканини - це генетично детермінований синдром, який характеризується дефектами волокнистих структур сполучної тканини і зміною фібриллогенезу позаклітинного матриксу, що призводить до розладів гомеостазу на тканинному і органному рівнях. Це, в свою чергу,

супроводжується порушенням формоутворення органів і систем, сприяє прогресивному перебігу захворювань. НДСТ часто є однією з причин розвитку вроджених вад і аномалій розвитку органів. Не дивлячись на значну увагу науковців та практичних лікарів до проблеми удосконалення діагностики та лікування пієлонефриту, залишаються не визначеними генетичні аспекти розвитку хронічної хвороби нирок у дітей з порушенням їхньої функції та критерії прогнозування тяжкого перебігу хвороби, недостатньо висвітлена роль генетичних та епігенетичних факторів виникнення пієлонефриту у дітей., Недостатньо вивченою є «причетність» недиференційованої дисплазії сполучної тканини до реалізації хронічного запального процесу в нирках у дітей, Нез'ясованим залишається взаємозв'язок між клінічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини і особливостями функції нирок у дітей.

На сьогоднішній день клінічні наукові дослідження все частіше підкреслюють важливість персоналізованої або, за більш сучасною термінологією - прецизійної (точної), медицини, в основі якої є визначення, які ліки будуть ефективними для пацієнта з врахуванням генетичних, екологічних і біологічних факторів хвороби. Тому генетичні дослідження при захворюваннях, особливо при їхньому поєднанні з генетично детермінованою коморбідною патологією, які наближають до розв'язання цієї важливої проблеми, є особливо актуальними. Саме цій проблемі присвячена дисертаційна робота Іськів М.Ю., метою якої було підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу пієлонефриту, асоційованого з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, у дітей шляхом визначення показників фібрилогенезу та проведення молекулярно-генетичних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» і є фрагментом науково-дослідних робіт «Пошук маркерів ранньої діагностики та диференціальної діагностики вроджених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини» (№ держреєстрації 0114U001549) та «Пошук маркерів диференційної діагностики

різних варіантів синдрому дисплазії сполучної тканини» (№ держреєстрації 0114U001549).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вірогідність основних наукових положень і висновків дисертаційної роботи Іськів М.Ю. ґрунтується на результатах достатнього за об'ємом клінічного матеріалу (обстежено 148 з пієлонефритом). Автором визначені характерні клінічні ознаки синдрому неспецифічної дисплазії сполучної тканини у дітей з цією патологією. Доведено, що носійство алелю AA поліморфного локусу 1269G>A гена COL4A1 асоціюється із порушенням фібрилогенезу колагену та з ризиком хронізації пієлонефриту у дитини. Проведені автором молекулярно-генетичні дослідження розширили уяву про діагностичну і прогностичну роль поліморфізму генів при пієлонефриті, поєднаним з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. В дисертаційній роботі застосовані сучасні високоінформативні клінічні, біохімічні, генетичні дослідження. Отримані результати проаналізовані з використанням сучасних методів математичного аналізу і статистичної обробки даних. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Висновки логічно обґрунтовані, об'єктивні, достовірні.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного клінічного, біохімічного, інструментального, молекулярно-генетичного дослідження вперше встановлено, що для переважної більшості дітей, хворих на пієлонефрит, характерними є ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Автором доповнені дані щодо ролі анте- і постнатальних факторів ризику рецидивування та хронічного перебігу пієлонефриту, визначені характерні клінічні ознаки синдрому неспецифічної дисплазії сполучної тканини у дітей з цією патологією. Важливим науковим здобутком автора є отримані дані щодо того, що носійство алелю AA поліморфного локусу 1269G>A гена COL4A1 асоціюється із порушенням фібрилогенезу колагену та з ризиком хронізації пієлонефриту у дітей. Встановлено, що це значно підвищує ймовірність тяжкого перебігу хвороби у пацієнтів. Проведені автором молекулярно-генетичні

дослідження розширили уяву про діагностичну і прогностичну роль поліморфізму генів при пієлонефриті, поєднаним з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Автором визначена інформативність підвищення показників вмісту ендотеліну-1, активності лужної фосфатази і креатинфосфокінази в сироватці крові та зниження добової екскреції креатиніну і глікозоаміногліканів з сечею у прогнозуванні перебігу пієлонефриту у дітей. Доведена доцільність застосування цих показників не лише для оцінки функціонального стану нирок при пієлонефриті, поєднаному з НДСТ, але й з метою контролю за ефективністю лікування.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і обґрунтовано застосування нового діагностичного комплексу простих, доступних і недороговартісних маркерів синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом, які дозволяють встановити наявність дисплазії сполучної тканини у дитини, і прогнозувати важкість перебігу пієлонефриту з та ймовірність. Розроблені та впроваджені практичні рекомендації щодо консультування сімей з дитиною із пієлонефритом та НДСТ, які можуть бути використані як на рівні первинної ланки надання медичної допомоги дітям, так і в роботі педіатричної служби, що сприятиме підвищенню ефективності заходів, скерованих на попередження розвитку хронічного процесу в нирках у дітей з пієлонефритом.

Впровадження в практику. Результати досліджень впроваджені в практику роботи дитячих лікувально-профілактичних закладів м. Львова та Бродівської, Миколаївської, Яворівської, Буської центральних районних лікарнях, Новороздільській та Підкамінській міських лікарнях, в обласній дитячій клінічній лікарні м. Дніпро, Також результати роботи застосовуються у навчальному процесі кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та кафедри педіатрії №2 Дніпропетровської медичної академії МОЗ України. За результатами досліджень розроблений і опублікований інформаційний лист № 75-2018 «Спосіб поєднаної діагностики маркерів порушення фібрилогенезу та індивідуальної чутливості

організму до чинників екологічного забруднення у дітей», опубліковано і впроваджено 5 нововведень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. В публікаціях автора висвітлені всі розділи дисертаційної роботи. За темою дисертації опубліковано 21 наукова праця, з них 8 статей опубліковано у наукових фахових виданнях, які рекомендовані ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 2 статті у міжнародному наукометричному виданні, 1 стаття у закордонному журналі, 7 тез у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій, отримано 1 деклараційний патент на корисну модель. Опубліковано 1 інформаційний лист, 5 нововведень.

Оцінка змісту роботи та її завершеності. Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 207 сторінках машинописного тексту (з них основний текст складає 147 сторінок), складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, практичних рекомендацій, висновків, додатків та списку з 224 використаних джерел, (з них 172 - кирилицею, 54 - латиницею). Роботу ілюстровано 36 таблицями та 12 рисунками.

При аналізі дисертаційної роботи встановлено наступне.

Анотація, в котрій викладено мету, новизну, практичне значення роботи та представлено перелік опублікованих за темою дисертації наукових праць автора, за змістом і об'ємом цілком відповідає сучасним вимогам ДАК України.

У **вступі** автором чітко викладено актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описана новизна отриманих результатів дослідження та їх науково-практичне значення. Всі підрозділи вступу викладені згідно сучасних вимог. У новизні автор вказує, що важкість перебігу пієлонефриту у дітей з НДСТ не пов'язана з чутливістю їх організму до медикаментозної терапії. Відомо, що серед багатьох причин тяжкого перебігу захворювань саме резистентність організму до лікарських засобів посідає чільне місце. Можливо, відсутність поліморфізму одного з

локусів гена резистентності до терапії MDR1 не дає підстави робити такий висновок.

В першому розділі дисертантка з сучасних позицій проаналізувала роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патогенезі захворювань нирок у дітей. Автором показано значення генетичних та епігенетичних чинників в розвитку патології нирок у дітей, зокрема їхній вплив на перебіг хвороби. Значна увага приділена автором аналізу літератури з питання оцінки клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей. В даному розділі автор показала глибокі знання та розуміння проблеми патогенетичної ролі НДСТ в розвитку і перебігу захворювань нирок у дітей, з точки зору клініциста відобразила невирішені питання, які потребують подальшого вивчення. При аналізі літератури дисертантом акцентована необхідність застосування генетичних досліджень при інфекційно-запальних захворюваннях нирок, поєднаних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини у дітей.

У другому розділі дисертантка наводить загальну характеристику обстежених хворих та методи дослідження, які застосовані в роботі. Обґрунтовано поділ обстежених хворих на пієлонефрит дітей на групи. Автором застосовано сучасний комплекс обстеження, який включав загально клінічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, статистичні методи дослідження. Важливе місце в розділі відведено молекулярно-генетичним дослідженням, метою яких було встановлення особливостей поліморфізму гену колагену 4 типу (COL4A1, COL4A2) та поліморфізму гену резистентності до терапії (MDR1C3435T). Для статистичної обробки результатів дослідження використані сучасні методи математичного аналізу. Щодо побажань, то на мою думку детальний опис методів визначення фракцій оксипроліну в сироватці крові, активності лужної фосфатази, креатинфосфокінази було зайвим. Можна було лише вказати принцип того чи іншого методу та референтні значення у здорових дітей.

Розділ третій присвячений характеристиці епігенетичних факторів маніфестації пієлонефриту у обстежених дітей та аналізу клінічних особливостей

недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з різним характером перебігу пієлонефриту. В даному розділі представлено глибокий аналіз клінічних особливостей пієлонефриту при його поєднанні з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Отримані нові дані щодо несприятливого впливу на перебіг пієлонефриту таких факторів як раннє штучне вигодовування, часті ГРЗ та atopічний дерматит в анамнезі, хвороби матері під час вагітності. Автор розглядає ці чинники як важливі постнатальні епігенетичні фактори, які мають значення у маніфестації пієлонефриту та формуванні схильності дітей до хронізації пієлонефриту. Цікаві дані отримані автором щодо значної частоти природжених вад розвитку сечовидільної системи у дітей з хронічним пієлонефритом (у 96,7% обстежених), в той час як серед дітей з гострим пієлонефритом їхня частота зустрічались в 5,4 рази рідше - в 17,8% хворих. Розділ добре ілюстрований. Всі представлені у розділі дані добре аргументовані. Беручи до уваги цікаві клініко-біохімічні характеристики обстежених дітей, було би доречним навести клінічні приклади.

Розділ четвертий дисертаційної роботи присвячений аналізу результатів молекулярно-генетичного дослідження і визначення динаміки біохімічних показників при пієлонефриті на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей. Звертає на себе увагу застосування в роботі сучасних інформативних біохімічних маркерів, що значно поглиблює уяву про метаболічні порушення у дітей зі схильністю до хронізації пієлонефриту. Доведено, що зростання рівнів ендотеліну-1, активності лужної фосфатази і креатинфосфокінази в крові та підвищення екскреції глікозоаміногліканів з сечею, зниження екскреції креатиніну з сечею асоціюються із наявністю НДСТ у дітей з пієлонефритом та їх схильністю до хронізації патологічного процесу. Отже, автор цілком слушно зробила висновок, що ці показники можна використовувати в якості додаткових маркерів для ранньої діагностики нефросклерозу і, відповідно, схильності дитини до хронізації запального процесу нирок. Новими і цікавими є отримані автором результати молекулярно-генетичного дослідження, які дозволили встановити, що дослідження поліморфних локусів 1269G>A гену колагену 4 типу *COL4A1*, 86T>C

гена колагену 4 типу *COL4A2* та 3435C>T гену резистентності до терапії *MDR1* у дітей з пієлонефритом можуть слугувати як молекулярно-генетичні маркери наявності НДСП у дітей з пієлонефритом та їхньої схильності до хронізації хвороби. Автором чітко сформульована аргументована діагностична і прогностична цінність запропонованих нових діагностичних біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів у дітей, хворих на пієлонефрит.

У **аналізі та обговоренні результатів дослідження** проведено підсумок отриманих результатів, автор цілком аргументовано аналізує отримані дані в порівнянні з даними інших досліджень, показує їх наукове, практичне і медико-соціальне значення. Аналіз та обговорення результатів дослідження написаний добре. Однак, він досить великий за об'ємом (32 стор) за рахунок значної кількості повторень огляду літератури, цитувань та цифрового матеріалу розділів власних досліджень.

Висновки дисертаційної роботи логічно впливають зі змісту роботи і узагальнюють новизну, теоретичне і практичне значення проведеного дослідження.

В **практичних рекомендаціях** представлена розроблена автором комплексна програма діагностики НДСТ у дітей з пієлонефритом та визначено алгоритм формування груп ризику дітей з ймовірністю хронізації хвороби. Цілком доречними і актуальними були сформульовані автором методологія відбору для молекулярно-генетичного консультування та скерування в медико-генетичні центри дітей, хворих на пієлонефрит з клінічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини,

Список використаних літературних джерел оформлений у відповідності до сучасних вимог, містить літературні джерела переважно останніх років.

втореферат за змістом повністю відповідає дисертації, зауважень до змісту та оформлення автореферату немає.

Аналіз дисертаційної роботи і автореферату Іськів М.Ю. показав, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає.

В плані дискусії вважаю за потрібне висловити побажання, яке виникло в

процесі рецензування дисертаційної роботи Іськів М.Ю. В розділі четвертому і декількох таблицях (табл. 4,3, табл. 4,5-4.8) є графа з показником рівноваги Харді-Вайнберга. При чому в таблицях вказана лише його аббревіатура HWE (HWE - Hardy-Weinberg equilibrium). Інтерпретація цього показника ні в розділі 4, ні в аналізі результатів дослідження, ні в висновках не відображена. Разом тим, відомо, що закон рівноваги Харді-Вайнберга – це математична модель, за допомогою якої можна оцінити популяційний ризик генетично детермінованих захворювань. Безумовно, його слід було детальніше описати, тим більше, що ця робота була зроблена, показник розраховано, але недостатньо висвітлено в тексті. Це би значно поглибило поняття про роль молекулярно-генетичних досліджень при такій поширеній патології як пієлонефрит у поєднанні з не менш поширеним синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Вказані вище окремі побажання мають здебільшого дискусійний та рекомендаційний характер. Окремі стилістичні та технічні помилки не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертації і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли запитання, на які бажано отримати відповідь.

1. Уточніть, будь-ласка, який механізм впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини на ймовірність хронізації гострого пієлонефриту у дітей?
2. Поясніть, будь ласка, чому для молекулярно-генетичного тестування дітей з пієлонефритом у поєднанні з недиференційованою дисплазією сполучної тканини Ви в якості діагностично-прогностичних маркерів обрали саме визначення поліморфізму локусів генів колагену 4 типу COL4A1 та колагену 4 типу COL4A2?
3. Під Вашим спостереженням були діти з пієлонефритом і вираженими клінічними, підтвердженими біохімічними та молекулярно-генетичними дослідженнями, ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Чи надавали Ви пацієнтам цієї групи рекомендації по лікуванню та реабілітації НДСТ? Якщо надавали, то які саме?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Іськів Мар'яни Юріївни на тему «Особливості перебігу пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини» є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею, яка вирішує важливе завдання сучасної педіатрії – підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу пієлонефриту у дітей, асоційованого з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. За актуальністю теми роботи, методичним рівнем організації досліджень, науковою новизною, практичною значимістю дисертаційна робота Іськів М.Ю. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженим Постановою кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 зі змінами і доповненнями, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів від 19.08.2015 р. №656 та Наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Професор кафедри педіатрії
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

А.П. Юрцева

А.П. Юрцева

