

## ВІДГУК

офіційного опонента,

доктора медичних наук, професора Іванова Дмитра Дмитровича на дисертацію Іськів Мар'яни Юрївни 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 дослідження.** На сьогоднішній день відомо, що пієлонефрит має мультифакторну етіологію і залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сьогодення. В основному це пов'язано з неухильним зростанням захворюваності, багатофакторністю етіологічних чинників та різноманітністю клінічних проявів у дитячому віці. Розвиток пієлонефриту у дітей та підлітків суттєво погіршує якість життя та може призводити до важких ускладнень у дорослому віці. З іншого боку своєчасне виявлення та лікування пієлонефриту у дітей сприяє більш легким проявам хвороби та покращенню якості життя. Сучасні дослідження доводять, що у виникненні, маніфестації та хронізації пієлонефриту можуть призвести слабкість сполучнотканинних структур організму, а також фактори довкілля та способу життя.

Однак питання про вплив кожного з факторів ризику на розвиток та перебіг захворювання залишається суперечливим.

Поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи, за епідеміологічними дослідженнями, становить 68 на 1000 дитячого населення. Серед них в клінічному аспекті найважливішим є пієлонефрит, оскільки його лікування буває не завжди успішним, а у 86,0% дітей епізод загострення спостерігається вже через 6 місяців після маніфестації запального процесу. За останні десятиліття відмічається несприятлива тенденція до зростання частоти в дитячій популяції хронічного пієлонефриту, а лікування ускладнюється внаслідок значного патоморфозу захворювання. Зокрема, у 2-2,5 рази зросла частота латентних та безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання. Природжені дефекти колагеноутворення стають підґрунтям утворення різноманітних патологічних змін в нирках та сечовивідних шляхів зумовлює необхідність пошуку нових діагностичних можливостей.

Дослідження, що демонструють вищу схильність до цього захворювання у монозиготних близнюків, на відміну від дизиготних пар, провідну роль у патогенезі даного захворювання відводять генетично детермінованим чинникам. Тому, вірогідною є гіпотеза про існування генів схильності до розвитку пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ). Переважна



більшість робіт, однак, вказує на необхідність додаткових досліджень на більших вибірках, щоб зробити висновки про роль тих чи інших генів чи механізмів. Зокрема обговорюється зв'язок колагену 4 типу та алельних поліморфізмів його гену з пієлонефритом на фоні порушення фібрилогенезу.

Враховуючи вищенаведене, дисертаційну роботу Іськів Мар'яни Юріївни, 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, вважаю актуальною і перспективною, яка має важливе медико-соціальне значення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота Іськів Мар'яни Юріївни є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» «Пошук маркерів ранньої діагностики та диференціальної діагностики природжених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини» (№ держреєстрації 0114U001549, 2016 рік) та «Пошук маркерів диференціальної діагностики різних варіантів синдрому дисплазії сполучної тканини» (№ державної реєстрації: 0117U000684, 2017 рік). У рамках НДР автор виконував окремий фрагмент досліджень, що відображено в планах і наукових звітах.

**Наукова новизна дослідження.** Дана присвячена вивченню особливостей перебігу та хронізації пієлонефриту у дітей старшого віку з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

Комплексно вивчені антенатальні та постнатальні епігенетичні фактори ризику, які спричинили формування в дітей синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що став підґрунтям для більш важкого перебігу пієлонефриту у дітей і зумовив їх схильність до хронізації запального процесу. Науково обґрунтовано, апробовано та підтверджено можливість ранньої діагностики НДСТ та схильності дітей до хронізації пієлонефриту за допомогою нового комплексу біохімічних маркерів, який включає визначення вмісту ендотеліну-1, активності лужної фосфатази і креатинфосфокінази в сироватці крові та добової екскреції креатиніну і глікозоаміногліканів з сечею. Встановлено, що зміни вмісту вивчених показників характеризуються прямо пропорційною залежністю від наявності НДСТ у дитини і ступеню важкості перебігу пієлонефриту, що визначає їх як додаткові високоінформативні діагностичні критерії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано для впровадження у практичне застосування комплекс простих, доступних і недороговартісних діагностичних маркерів синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом, які дають можливість не лише довести наявності дисплазії сполучної тканини у дитини, але й спрогнозувати важкість перебігу пієлонефриту зі схильністю до



хронізації патологічного процесу. Розроблено практичні рекомендації щодо консультування сімей з дитиною із пієлонефритом та НДСТ, яке складається з трьох класичних етапів (на рівні сімейних лікарів, районного чи обласного стаціонару та медико-генетичних кабінетів) і можуть бути використані в якості доповнення до нормативних документів на різних організаційних рівнях та в роботі педіатричної служби, що підвищить ефективність заходів, скерованих на попередження хронізації у дітей пієлонефриту.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність.** Наукові положення та рекомендації в дисертації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Висновки логічно випливають з результатів дослідження, добре обґрунтовані і достовірні. Дисертаційна робота Іськів М.Ю. виконана на достатній кількості клінічного матеріалу. Обстежено 148 дітей у віці від 6 до 18 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом пієлонефрит в І педіатричному відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2016–2017 роках. За результатами катамнестичного спостереження за хворими протягом 1-го – 3-х років, вони були поділені на 2 групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок: І група – це діти, які поступали в стаціонар з діагнозом гострого пієлонефриту та в подальшому у яких діагностувалось 3 і більше епізодів рецидиву пієлонефриту впродовж 3-х років катамнестичного спостереження, тобто це були діти в яких пієлонефрит з часом набув хронічного перебігу – 92 особи та ІІ група - 56 дітей, у яких при госпіталізації у стаціонар був діагностований гострий пієлонефрит, а впродовж 3-х років катамнестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання. Групу контролю склали 65 соматично здорових дітей того ж віку.

Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії Клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання проводили з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини визначали за критеріями виявлення ДСТ за Брайтонівськими (2016) та модифікованими критеріями Мілковської-Димитрової та Каркашева (2016).

Встановлення наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини проводилось визначенням рівня екскреції оксипроліну в сечі за методом Юрєвої Е.О., Длин В.В.(2002) в модифікації Добрик О.О., Няньковський С.Л., Іськів М.Ю. (2014) та рівнів вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в сироватці крові за методом Шараєва Н.П. (1981).

З метою розробки додаткових критеріїв діагностики НДСТ та маркерів, асоційованих із схильністю дітей до хронізації пієлонефриту проводилось визначення рівнів активної фракції ендотеліну-1 в сироватці крові за методом імуноферментного аналізу, лужної фосфатази і креатинкінази у сироватці крові за УФ-кінетичним методом, визначалась екскреція креатиніну та глікозаміногліканів у добовій сечі пацієнтів за методом Ю.Е. Вельтищева та А.А. Ананенко (1979) у модифікації Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко (2011).

З метою встановлення генетичних маркерів порушення фібрилогенезу у дітей



проводили дослідження молекулярно-генетичних маркерів - поліморфних локусів 1269G>A та 1209G>A гену колагену 4 типу COL4A1, поліморфного локусу 86T>C гену колагену 4 типу COL4A2 та поліморфного локусу 3435C>T гену резистентності до терапії MDR1) за методом поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів (ПДРФ).

Дослідження проведено на основі вдало підібраних високоінформативних і сучасних методик. Отримані результати проаналізовані з використанням сучасних методів математичного аналізу і статистичної обробки даних. Поставлені завдання дослідження вирішені. Таблиці та рисунки інформативні, оформлені згідно вимог.

**Впровадження в практику.** Результати досліджень впроваджені в практику роботи КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», КПН ЛОР Західноукраїнський дитячий медичний центр, КЗ «Дніпровська обласна дитяча клінічна лікарня», КМДКЛ м. Львова, Бродівській, Миколаївській, Яворівській, Стебниківській та Буській центральних районних лікарнях, Новороздільській та Підкамінській міських лікарнях. Результати роботи використовуються в навчально-педагогічній кафедрі пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна та кафедри педіатрії №2 Дніпропетровської медичної академії МОЗ України.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** В авторефераті та публікаціях автора висвітлені всі розділи дисертаційної роботи. За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 11 статей опубліковано у наукових фахових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, 2 статті у міжнародному наукометричному журналі «Нирки», 1 статті у міжнародному журналі EUREKA, 6 тез матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій, 1 деклараційний патент на винахід та 1 інформаційний лист.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 207 сторінках машинописного тексту (з них основного тексту 147 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, практичних рекомендацій, висновків, практичних рекомендацій, додатків та списку з 224 використаних джерел, з них 172 кирилицею, 54 латинницею. Роботу ілюстровано 36 таблицями та 12 рисунками. Роботу ілюстровано 36 таблицями та 12 рисунками.

При аналізі розділів дисертаційної роботи встановлено наступне.

**Анотація** за об'ємом і змістом відповідає вимогам МОН України (наказ №40 від 12.01.2017 р.).

У вступі автором чітко викладена актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описані новизна отриманих результатів дослідження та їх науково-практичне значення. Всі підрозділи



вступу викладені згідно сучасних вимог. В завданнях дослідження вказано про дослідження ролі генетичних та епігенетичних факторів у виникненні пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, результати цих досліджень відображено у новизні та висновках, також генетичним дослідженням присвячений розділ четвертий.

**Розділ перший** (огляд літератури) містить 3 підрозділи і присвячений питанням клініки та діагностики пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини за даними сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури. Проведено глибокий аналіз літературних даних, що стосуються клініко-епідеміологічні аспекти перебігу пієлонефриту на фоні НДСТ, етіопатогенетичних факторів ризику розвитку пієлонефриту у дітей. Цікавими є підрозділи про роль анте-та постнатальних епігенетичних чинників у ініціюванні формування синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей та генетичних детермінант у розвитку пієлонефриту. Аналітичний огляд літератури свідчить про достатній рівень компетентності автора і є обґрунтуванням доцільності проведення даного дослідження. Огляд літератури легко читається і містить сучасні дані щодо вказаної проблеми.

**Розділ другий** відображає матеріали та методи дослідження. У розділі детально представлено етапи дослідження, чітко обґрунтовано розподіл обстежених на групи. Для статистичної обробки даних та прогнозування ризику виникнення пієлонефриту у дітей з порушенням фібрилогенезу використано сучасні методи математичного аналізу. Обсяг клінічного дослідження, використаних методів дослідження та статистичної обробки результатів відповідає поставленим завданням та сучасним вимогам.

**Розділ третій** відображає результати епідеміологічних досліджень стосовно захворюваності та поширеності пієлонефриту та нефропатології серед дитячого населення Львівської області протягом 2015-2017 років. Детально представлені клінічні особливості перебігу пієлонефриту у дітей, розподіл за основними віковими та статевими групами. Встановлено епігенетичні антенатальні та постнатальні фактори, асоційовані із схильністю дітей до хронізації пієлонефриту.

Загалом розділ написаний та ілюстрований добре, логічно побудований і легко читається.

**Розділ четвертий** містить два підрозділи, в яких відображені біохімічні та молекулярно-генетичні маркери наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини у обстежених дітей з різним характером перебігу пієлонефриту.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що показники ендотеліну-1, лужної фосфатази та креатинкінази в крові, екскреції глікозоаміногліканів і креатиніну з сечею можна використовувати в якості додаткових критерії діагностики наявності НДСТ у дітей з пієлонефритом, та схильності цих дітей до хронізації



запального процесу нирок внаслідок процесу нефросклерозу, оскільки зростання рівнів ендотеліну-1, лужної фосфатази, креатинкінази в крові та глікозоаміногліканів з сечею і зниження екскреції креатиніну з сечею асоціюються із наявністю НДСТ у дітей з пієлонефритом та їх схильністю до хронізації патологічного процесу.

Проведено молекулярно-генетичне 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 як ймовірних молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та схильністю дітей до хронізації пієлонефриту.

В результаті досліджень встановлено, що у дітей з пієлонефритом - носіїв алелів AG та GG поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* пієлонефрит має мати позитивний прогноз у катамнезі. Носійство дитиною алелів AG та AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* дає можливість на ранніх етапах діагностувати порушення фібрилогенезу та схильність до хронізації пієлонефриту у дітей. Наявність носійства дитиною генотипу AA поліморфного локусу 1269G>A гена *COL4A1* асоціюється із порушенням фібрилогенезу і формуванням хронічного пієлонефриту, (OR = 5,45; ДІ 1,01 – 29,36). Крім того, наявний зворотній зв'язок: носійство дитиною генотипів GA/GG поліморфного локусу 1269G>A виявляє протективний ефект щодо порушення фібрилогенезу і виникнення рецидивів захворювання.

Розділ є складним у зв'язку з специфічною генетичною термінологією, але автор повністю справилась з трактуванням отриманих результатів. Розділ добре ілюстрований, всі отримані дані аргументовані.

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 та медико-соціальне значення, підкреслює діагностичну цінність і значимість молекулярно-генетичних досліджень при пієлонефриті, асоційованим з порушенням фібрилогенезу.

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

**Практичні рекомендації** написані добре, автор вказує на необхідність ранньої діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з пієлонефритом, рекомендує проводити комплексне обстеження пацієнтів та рекомендувати генетичне тестування дітям з пієлонефритом та проявами порушення фібрилогенезу.

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

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



Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає.

Аналіз дисертаційної роботи і автореферату Іськів М.Ю. дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута.

При рецензуванні роботи в порядку дискусії виникли запитання:

1. Чим обумовлений вибір молекулярно-генетичного дослідження локусів 1269G>A гена *COL4A1*, 86T>C гена *COL4A2* та 3435C>T гена *MDR1* у дітей з пієлонефритом?
2. Які саме захворювання травної системи найчастіше зустрічались серед родичів близького ступеня споріднення дітей з пієлонефритом?
3. Чи є можливим використання генетичного дослідження при пієлонефриті у якості скринінгового методу?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Іськів Мар'яни Юріївни на тему «Особливості перебігу пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини» є закінченою науково-дослідною роботою і містить нове вирішення актуального наукового завдання сучасної педіатрії – підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу пієлонефриту, асоційованого з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, у дітей шляхом визначення показників фібрилогенезу та проведення молекулярно-генетичних досліджень.

Дисертаційна робота Іськів М.Ю. за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження і їх практичним та теоретичним значенням, рівнем методичного вирішення поставлених завдань 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 та доповненнями, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів від 19.08.2015 р. №656 щодо 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.

Заслужений лікар України,  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри нефрології та  
нірково-замісної терапії  
НМАПО імені П.Л. Шупика



Д.Д. Іванов  
МОН УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА  
СЕКРЕТАР  
2010.19