

## ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу Вакуленко Людмили Іванівни «Діагностика, профілактика та прогнозування порушень центральної та регіональної гемодинаміки у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія**

Актуальність теми дисертації. Хронічний пієлонефрит останнім часом часто набуває маломаніфестного, латентного перебігу, що сприяє розвитку хронічної хвороби нирок, ускладнює своєчасну діагностику, а, отже, і віддаляє початок адекватних терапевтичних, реабілітаційних та профілактичних заходів.

Розглядаючи системний вплив хронічної хвороби нирок на організм дитини, необхідно, в першу чергу, враховувати її вплив на стан серцево-судинної системи, як прояв тісної рено-кардіальної взаємодії, обумовленої спільністю механізмів формування й прогресування уражень кардіоваскулярної системи й нирок.

На сьогодні у теоретичному й практичному аспектах важливим є розуміння того, що структурно-функціональні розлади з боку серцево-судинної системи у дітей з пієлонефритом виникають уже на початкових стадіях хронічної хвороби нирок, та можуть регресувати за умови адекватної рено- і кардіопротекції. Тому визначення, коли, на якому етапі хронічного ниркового захворювання відбувається формування тих чи інших порушень, є надзвичайно актуальним для своєчасної профілактики можливих ускладнень.

Зважаючи на це, питання ранньої діагностики кардіоваскулярних порушень у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, потребує подальшої розробки, а механізми розвитку, прогресування хронічного пієлонефриту та формування серцево-судинних ускладнень - ретельного різнобічного

вивчення. Саме вирішенню проблеми підвищення ефективності лікування хронічного пієлонефриту в дітей на підставі вивчення факторів ризику розвитку захворювання, регіональної та центральної гемодинаміки, особливостей ендотеліальної дисфункції та розробки індивідуалізованої медикаментозної корекції та профілактики їй присвячена дисертаційна робота Вакуленко Л.І.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і є фрагментом комплексних НДР кафедри педіатрії 2 «Клініко-функціональні аспекти діагностики, лікування та профілактики порушень адаптації у практично здорових дітей та при різних патологічних станах» - у складі комплексної НДР «Вивчити вплив медико-соціальних чинників на формування здоров'я дітей середнього шкільного віку » Інституту охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України (м.Харків), яка виконувалась в рамках програми «Охорона здоров'я дітей шкільного віку і підлітків» «Клініко-функціональні особливості серцево-судинної системи та медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та профілактики порушень адаптації у практично здорових дітей та при різних патологічних станах в онтогенезі» (№ державної реєстрації 0106U001173); «Удосконалення діагностики і прогнозування розладів внутрішньосерцевої і периферичної гемодинаміки у дітей в процесі росту та при запальних захворюваннях легень, серця, нирок» (№ державної реєстрації 0111U005752); «Розробка способів діагностики і корекції розладів гемодинаміки органів мішеней при соматичних захворюваннях, що супроводжуються серцево-судинними ускладненнями у дітей» (№ державної реєстрації - 0116U004963).

Розглядаючи основні риси наукової новизни представленої докторської дисертації, необхідно відзначити, що автором оновлена концепція розвитку

порушень системної й ниркової гемодинаміки, як провідної патогенетичної ланки, ступінь вираженості якої визначає рівень ймовірності несприятливого перебігу хронічного пієлонефриту. Розширені уявлення про механізми розвитку серцево-судинних порушень та формування ренальної артеріальної гіпертензії у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит.

Доведено, що порушення ниркової гемодинаміки мають стадійний характер, котрий пов'язаний з прогресуванням хронічної хвороби нирок. Вперше встановлено, що кардіоваскулярні порушення залежать від фону, на тлі якого розвивається хронічний пієлонефрит у дітей і супроводжуються значним збільшенням ризику формування патологічної геометрії лівого шлуночка та діастолічної дисфункції у дітей з аномаліями сечовидільної системи.

Доповнені теоретичні уявлення про взаємозв'язки порушень системної та ниркової гемодинаміки, їх кореляційну залежність. Продемонстровано, що показники швидкості кровотоку та індекси периферичного опору, пульсаційний індекс та систоло-діастолічне співвідношення, є високо інформативними показниками, котрі характеризують стан ренальної гемодинаміки в дітей, хворих на хронічний пієлонефрит.

Вперше виділені чинники ризику розвитку порушень системної й ниркової гемодинаміки, асоційовані з факторами, що призводять до захворювання на хронічний пієлонефрит у дітей.

Вперше за допомогою множинної логістичної регресії у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, розроблено прогностичну модель прогресування серцево-судинних порушень у вигляді гіпертрофії лівого шлуночку та артеріальної гіпертензії.

Показана висока ефективність індивідуалізованого підходу корекції кардіоваскулярних порушень у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, та запропонована ефективна схема з урахуванням гемодинамічних розладів і дисфункції ендотелію.

Наукова новизна результатів підтверджена Деклараційним патентом України на корисну модель.

Робота має вагомe практичне значення, що обумовлено виділенням найбільш значущих щодо розвитку хронічного пієлонефриту чинників ризику, розробкою діагностичної таблиці, та впровадження її в практичну діяльність лікувальних закладів м. Києва, м. Дніпра, м. Харкова, м. Полтави, м. Запоріжжя, м. Одеси, м. Львова, та навчальний процес.

Дисертантом на підставі проведених досліджень сформовано алгоритм та перелік необхідних діагностичних обстежень, які дають змогу практичному лікарю своєчасно виявити розвиток, провести ранню діагностику артеріальної гіпертензії, підтвердити її ренальний генез і встановити характер змін ниркової гемодинаміки.

Розроблено інформативні клініко-параклінічні критерії ранньої діагностики і прогнозування серцево-судинних порушень у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, котрі мають високу інформативність і вірогідність.

Здобувачем доведена висока прогностична значимість клініко-ультрасонографічних, доплер-ультрасонографічних даних та показників добового моніторингу артеріального тиску, ендотеліальної дисфункції, вегетативного статусу, що дає можливість рекомендувати їх в якості допоміжних критеріїв оцінки тяжкості порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит.

Розроблений і запропонований для використання алгоритм моніторингу гемодинаміки у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, на етапах диспансерного спостереження.

Дисертантом запропонована математична модель розвитку кардіоваскулярних порушень, котра дозволить відокремити групу хворих на хронічний пієлонефрит, які мають підвищений ризик серцево-судинних ускладнень та потребують проведення своєчасної корекції.

Обґрунтовано важливість індивідуалізованого підходу корекції кардіоваскулярних порушень у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, у залежності від варіантів центральної, внутрішньосерцевої і ниркової гемодинаміки, вегетативного статусу, дисфункції ендотелію та геометрії лівого шлуночка.

Апробацію результатів дослідження проведено в достатньому обсязі. Матеріали дисертації були предметом доповідей та обговорень на численних науково-практичних форумах України. Багаторазові виступи на науково-практичних конференціях різного рівня, численні публікації дисертанта з даного питання у провідних фахових і науково-практичних виданнях, дійсно залучили до розуміння даної проблеми велику кількість українських лікарів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій. Результати наукових досліджень одержані на достатньому матеріалі - 214 клінічних спостережень пацієнтів віком від 6 до 18 років з хронічним пієлонефритом та хронічною хворобою нирок I – III стадій та 60 умовно здорових дітей відповідного віку. Репрезентативність хворих, розподілених на групи, та дітей контрольної групи достатня.

Методи дослідження є сучасними, адекватними, а їх обсяг достатній для досягнення запланованої мети й виконання поставлених завдань дослідження.

Всі наукові положення, висновки і рекомендації, висвітлені автором, є науково обґрунтованими, оскільки для їх формулювання автором використано статистичні методи аналізу, які базуються на принципах доказової медицини. Застосовані різноманітні методи параметричної й непараметричної статистики й показники дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) з високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Поряд із одномірними статистичними методами було використано й методи системного аналізу, а саме: метод кореляційних структур, багатofакторний аналіз, множинний

регресивний аналіз із покроковим усуненням незначущих змінних з регресивної моделі, методи альтернативного і варіаційного аналізу, з використанням теореми Байеса і послідовного аналізу Вальда з оцінкою інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака.

Дисертаційна робота Вакуленко Л.І. побудована за класичним типом – складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, результатів власних досліджень, обговорення одержаних даних, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел. Текст дисертації викладено українською мовою на 308 сторінках основного тексту, ілюстрована 70 таблицями, 43 рисунками, містить 2 додатки. Бібліографічний покажчик літератури містить 405 наукових джерел, з них 167 кирилицею та 238-латиницею. Глибина літературного аналізу -10 років.

У вступі чітко визначена актуальність проблеми хронічного пієлонефриту у дітей в аспекті розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок. Висвітлені питання формування кардіоваскулярних порушень, як основної причини прогресування та летальності серед хворих на хронічну хворобу нирок.

В огляді літератури (розділі 1) чітко і послідовно представлено наукову інформацію щодо сучасних поглядів на проблему хронічного пієлонефриту у дітей, відомі на сьогоднішній день механізми формування кардіоваскулярних ускладнень, сучасні методи їх діагностики, попередження й лікування. Розділ оформлено в аналітичному стилі з критичною оцінкою літературних даних і конкретним визначенням невирішених проблем і питань. Обґрунтована необхідність подальшого з'ясування механізмів формування та прогресування кардіоваскулярних ускладнень у дітей з хронічним пієлонефритом, особливо на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок.

У розділі 2, який присвячено описанню об'єкту та методів дослідження, послідовно і чітко висвітлено методичні аспекти розподілу дітей на групи, описано методики спеціальних досліджень, методи

статистичної обробки отриманих результатів. Слід відзначити високий методичний рівень та великий обсяг застосованих інструментальних методів для оцінки стану серцево-судинної системи, а саме: (ЕКГ, Холтерівське моніторування ЕКГ, кірдіоінтервалографія з кліноортостатичною пробою, добовий моніторинг артеріального тиску, ЕхоКГ, доплерЕхоКГ, проба з ендотелійзалежною вазодилатацією, ренальна доплерографія).

Матеріали власних досліджень, які представлено в наступних розділах, висвітлено послідовно. Викладення матеріалу супроводжується ілюстративними матеріалами та аналітичною оцінкою отриманих результатів.

Розділ 3 присвячено аналізу сучасної етіологічної структури пієлонефриту в дітей та її динаміки більше ніж за 10 років; особливостей перебігу пієлонефриту у дівчаток; аналізу взаємозв'язків дисметаболических нефропатій та пієлонефриту; детальній клінічній характеристиці дітей з хронічним пієлонефритом.

Розділ 4 стосується структурно-функціональних особливостей сечовидільної системи та прогнозування хронічного пієлонефриту в дітей. Представлені дані про ультразвукову щільність нирок у дітей з хронічним пієлонефритом на початкових стадіях хронічного захворювання нирок, які задекларовані патентом на корисну модель. У підрозділі 4.2. висвітлено особливості ниркової гемодинаміки в дітей з хронічним пієлонефритом. Заключною частиною 4 розділу логічно витікає розроблена діагностична таблиця для прогнозування хронічного перебігу пієлонефриту в дітей.

Розділ 5 є основним у дисертації, він присвячений клініко-функціональним особливостям серцево-судинної системи у хворих на хронічний пієлонефрит дітей. Дисертантом проведено детальне дослідження функціонального стану кардіоваскулярної системи: визначено особливості біоелектричної активності серця, вегетативного статусу, ехоморфології серця, центральної гемодинаміки, ендотеліальної функції; проаналізована

взаємодія центральної та ниркової гемодинаміки при формуванні кардіоваскулярних ускладнень у дітей з хронічним пієлонефритом на початкових стадіях хронічної хвороби нирок, визначені кореляційні зв'язки між основними показниками.

У розділі 6 висвітлені ренокардіальні функціональні взаємозв'язки параметрів нирок і серця, динаміка та концепція формування серцево-судинних ускладнень при хронічному пієлонефриті в дітей. Досить важливим у прикладному сенсі є розробка математичних формул прогнозування найбільш тяжких серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з хронічним пієлонефритом - гіпертрофії лівого шлуночка та артеріальної гіпертензії, де автор за допомогою логістично-ймовірнісного аналізу, користуючись стратегією Байеса, визначила діагностичну цінність кожної ознаки в діагностичній системі.

У розділі 7 наведені результати диференційованого підходу до лікування серцево-судинних порушень, проведена оцінка ефективності.

В обговоренні результатів дослідження автор підбиває підсумок, порівнює отримані власні дані з даними інших дослідників.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів проведених досліджень, є важливими для практичного застосування під час діагностики та клінічного моніторингу дітей, хворих на хронічний пієлонефрит.

Результати дисертаційної роботи повністю відображені у 45 наукових працях, із них 3 внесені до наукометричних баз Web of Science, 20 - у фахових наукових виданнях України, які внесено до міжнародних наукометричних баз, 1 - в збірнику наукових праць. Публікації розміщені в матеріалах 5 конгресів, 2 з'їздів, 8 науково - практичних конференцій. Видано монографію, патент на корисну модель, інформаційний лист. 10 робіт опубліковано автором одноосібно. Кожна глава дисертації має виклад у публікаціях.



Зауваження та побажання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.

У структурному й змістовному відношенні дисертація та автореферат відповідають вимогам ВАК. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Разом з тим під час ознайомлення з дисертаційними матеріалами виявлено окремі недоліки та висловлено деякі зауваження.

Текст викладу дещо перевантажений цифровим матеріалом і таблицями, хоча, з іншого боку, це відображає велику кількість отриманого автором фактичного матеріалу.

Розділи власних досліджень дещо перевантажені посиланнями на літературні джерела, які можна перенести в огляд літератури та обговорення.

В тексті дисертації, в назвах і покажчиках таблиць зустрічаються окремі стилістичні неточності.

Однак, зазначені недоліки не є суттєвими та не знижують наукової цінності дисертаційної роботи та автореферату.

У порядку дискусії виникли такі запитання:

1. Чи потрібно, на Вашу думку, застосовувати таку велику кількість інструментальних методик для визначення стану серцево-судинної системи у дітей з хронічним пієлонефритом?

2. Чому для лікування кардіоваскулярних ускладнень у Вашій роботі були вибрані саме еналапріл та L-аргінін?

### ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Вакуленко Людмили Іванівни «Діагностика, профілактика та прогнозування порушень центральної та регіональної гемодинаміки у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит», яка виконувалась

при науковому консультуванні доктора медичних наук професора Абатурова Олександра Євгеновича, є завершеною науковою працею, в якій на основі комплексного вивчення факторів ризику розвитку захворювання, особливостей регіональної та центральної гемодинаміки, особливостей ендотеліальної дисфункції, отримані нові науково обґрунтовані результати, котрі в сукупності вирішують актуальну проблему педіатрії - підвищення ефективності лікування хронічного пієлонефриту в дітей шляхом корекції та профілактики кардіоваскулярних порушень.

Сукупність розроблених теоретичних положень і практичних рекомендацій можна кваліфікувати як досягнення у розвитку перспективного наукового напрямку в педіатрії. За своєю актуальністю, об'ємом, методичним рівнем, впровадженням результатів дослідження в практику робота відповідає вимогам п.п. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567), що ставляться до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор Вакуленко Л.І. заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

доктор медичних наук, професор



*Д. Д. Іванов*

Д.Д. Іванов

МОНІТОРИНГОВА КОД 01896702  
 НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
 ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
 ЗА СВДЧУЮ  
 СЕРГІЙ СЕРГІЄВИЧ

*Д. Д. Іванов*  
 22.12.19