

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 обраної теми дисертації зумовлена значною поширеністю хронічного пієлонефриту не тільки в структурі мікробно-запальних захворювань органів сечовидільної системи, але й соматичної патології дитячого віку в цілому.

У останні десятиріччя в усьму світі спостерігається збільшення кількості дітей, що мають інфекції сечової системи, в більш ранньому віці відзначається хронізація процесу. Така динаміка супроводжується прогресуванням хронічної хвороби нирок, інвалідизації дитячого та дорослого населення. Завдяки тісному морфофункціональному взаємозв'язку, до патологічного процесу у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, вже на ранньому етапі залучається серцево-судинна система. Порушення з боку останньої проявляються цілою низкою змін, які в кінцевому результаті приводять до розвитку артеріальної гіпертензії, гіпертрофії лівого шлуночка, формування хронічної серцевої недостатності, що відіграє вирішальну роль у прогнозі захворювання як у дитячому, підлітковому, так і дорослому віці. При такій ситуації у зв'язку з недостатністю знань і відсутністю системності в діагностичних підходах, потребують уточнення характер і частота серцевих порушень в дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, а головним залишається вивчення проблеми формування у цієї категорії хворих кардіоваскулярних порушень і проведення їх своєчасної корекції та запобігання прогресування.

Суть роботи Вакуленко Л.І. полягає в удосконаленні діагностичної тактики та персоніфікованих заходів корекції на різних етапах клінічного моніторингу дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, на підставі теоретичного узагальнення клінічного дослідження особливостей прогресування хронічного пієлонефриту у напрямку хронічного

захворювання нирок та формування кардіоваскулярних ускладнень, створення концепції розвитку патологічного процесу, виявлення клініко-патогенетичних закономірностей та структурно-функціональних змін нирок і серця. Дисертаційна робота Вакуленко Л.І. в цьому плані є важливою, вчасною й актуальною.

Мета даного дослідження: 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.

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).

Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів.

Дисертантом розроблена концепція розвитку порушень системної й ниркової гемодинаміки як провідної патогенетичної ланки, в поєднанні з ендотеліальною дисфункцією, вегетативним дисбалансом, морфологічними змінами в міокарді, ступінь вираженості яких визначає подальший перебіг та прогноз хронічного пієлонефриту.

Розширені уявлення про формування порушень серцево-судинної системи та розвиток ренальної артеріальної гіпертензії у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит. Наведено характеристику добових профілів артеріального тиску і особливостей гіпертензивного синдрому у хворих на хронічний пієлонефрит дітей з ускладненим та неускладненим перебігом пієлонефриту.

Виявлено взаємозв'язки порушень ниркової та периферичної гемодинаміки у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит. Обґрунтована необхідність моніторингу гемодинаміки як засобу діагностики ранніх доклінічних факторів серцево-судинних порушень у хворих на хронічний пієлонефрит.

Розроблена прогностична модель прогресування серцево-судинних порушень у дітей хворих на хронічний пієлонефрит за допомогою множинного регресійного аналізу з покроковим виключенням незначущих параметрів, де в якості залежних параметрів виступали фракція викиду, систолічний індекс, кінцевий діастолічний індекс, а в ролі незалежних складових - ниркові параметри та чинники ризику прогресування хронічної хвороби нирок.

Показана ефективність індивідуалізованого підходу корекції кардіоваскулярних порушень у дітей хворих на хронічний пієлонефрит з урахуванням гемодинамічних розладів та дисфункції ендотелію, яка дозволила підвищити ефективність лікування.

Практичне значення отриманих результатів.

За даними досліджень розроблено алгоритм клініко-лабораторної й інструментальної діагностики різних стадій хронічного захворювання нирок,

що ґрунтується на інтерпретації структурно-функціональних змін нирок і серця, визначенні активності чинників.

Розроблені інформативні клініко-параклінічні критерії ранньої діагностики і прогнозування серцево-судинних порушень у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, які мають високу інформативність і вірогідність. Доведене діагностичне значення доступної неінвазивної методики визначення ультразвукової щільності нирок, яка може бути рекомендована для впровадження в практику охорони здоров'я для рутинної оцінки ступеню вираженості запального процесу в нирках.

Обґрунтовано важливість індивідуалізованого підходу корекції кардіоваскулярних порушень у дітей з хронічним пієлонефритом в залежності від варіантів центральної, внутрішньосерцевої і ниркової гемодинаміки, вегетативного статусу, дисфункції ендотелію та геометрії лівого шлуночка.

Впроваджені в педіатричну практику заходи корекції дозволять покращити прогноз захворювання у хворих на хронічний пієлонефрит дітей, зменшити частоту випадків інвалідності в дитячому віці, сприятиме оптимізації виконання соціальних функцій та матиме суттєву економічну перевагу.

Наукова новизна та практична значущість роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 214 дітей із хронічним пієлонефритом та хронічною хворобою нирок I-III стадій і 60 дітей групи контролю (умовно здорових), які суттєво не відрізнялись за віком і статтю.

Дисертаційна робота побудовано традиційно, вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів

дослідження», висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел.

У розділі 1 представлено сучасні погляди на проблему хронічного пієлонефриту та хронічне захворювання нирок у дітей, розвиток серцево-судинних порушень у цього контингенту дітей. Огляд літератури носить аналітичний, проблемний характер, свідчить про ерудицію автора, що дозволяє йому чітко поставити перед собою мету й завдання свого дослідження. Глибина пошуку складає останнє десятиріччя.

У розділі 2 представлені об'єкт і методи дослідження. Є посилання на протоколи комісії з біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України», проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях. Викладені всі сучасні методики дослідження, які дозволяють вважати результати досліджень обґрунтованими та статистично значущими.

У розділі 3 дисертантом проведений аналіз етіологічної структури пієлонефриту за 10 років, який дав змогу визначити регіональні, гендерні, вікові особливості спектру етіологічно- значимих збудників пієлонефриту та визначити ефективні антибактеріальні засоби з урахуванням чутливості та резистентності. Надана клінічна характеристика дітей, хворих на хронічний пієлонефрит. Дисертант детально аналізує анамнез, визначає статистично значуще переважання патологічних факторів, починаючи з перинатального періоду в порівнянні з групою контролю, зростання поширеності хронічного пієлонефриту з віком пацієнтів. В основі формування хронічного пієлонефриту були переважно дисметаболічні нефропатії та вроджені аномалії органів сечовидільної системи, функціональні розлади сечовипускання.

У розділі 4 обґрунтовано і надано характеристику ультразвукової щільності нирок у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, що дозволило визначити інформативні ознаки запалення та склерозування паренхіми, а також довести залежність цього показника від стану ренальних функцій. Результати дослідження підтвердили, що ультразвукову реносонографію

можна використовувати для визначення ступеня структурно-тканинних змін нирок та спостереження за динамікою прогресування хронічного захворювання нирок. У цьому ж розділі представлений детальний аналіз ниркової гемодинаміки у хворих на хронічний пієлонефрит дітей. Виявлено, що порушення ниркової гемодинаміки виявляються в першу чергу на рівні магістральних і сегментарних ниркових артерій нирок та характеризуються певною динамікою індексів периферичного опору, систоло-діастолічного співвідношення та показників швидкості кровотоку. Найбільш виражені порушення ниркового кровотоку реєструвалися у пацієнтів з аномаліями сечовидільної системи, III стадії хронічної хвороби нирок та мали зростаючий характер в залежності від тривалості захворювання.

Підсумком 4 розділу стала розробка діагностичної таблиці на підставі послідовного аналізу Вальда та оцінки інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака, за допомогою якої здійснювалось прогнозування хронічного перебігу пієлонефриту у дітей.

5 розділ, в якому представлена структурно-функціональна характеристика серцево-судинної системи на різних стадіях хронічного захворювання нирок, є основним у дисертації. Дисертантом спочатку детально проаналізовано особливості клінічної симптоматики з боку серцево-судинної системи у хворих на хронічний пієлонефрит, а потім наведені результати комплексного інструментального дослідження.

При оцінці біоелектричної активності серця виявлені найбільш ранні ознаки ураження серцево-судинної системи у ждітей, хворих на хронічний пієлонефрит: порушення процесів реполяризації, синусова тахікардія, скорочення інтервалу PQ, подовження інтервалів QT та QRS. Під час прогресування хронічної хвороби нирок з I до III стадії автором констатовано зростання відносної кількості пацієнтів, що мають ЕКГ- відхилення від норми (71,5% дітей) та тих, які можуть віднесені до групи ризику по формуванню порушень з боку серцево-судинної системи (21,5% дітей).

Оцінка варіабельності серцевого ритму показала наявність у переважної більшості пацієнтів ознак порушення вегетативного балансу в бік

гіперсимпатикотонії, що характеризувалося зниженням показників часових параметрів варіабельності ритму серця та підвищенням – спектральних. Результатом такої взаємодії центральної і автономної ланок регуляції стало переважання патологічних варіантів вегетативного забезпечення серцевої діяльності (за даними кардіоінтервалографії в сполученні з клиноортостатичною пробою), які демонстрували зниження адаптаційно-приспосовувальних реакцій організму.

Ознаки ендотеліальної дисфункції, що є важливою патогенетичною ланкою розвитку і прогресування хронічного пієлонефриту у дітей, характеризувались переважанням ознак ендотелійзалежної вазоконстрикції та пригнічення – вазодилатації. Виявлені найбільш значимі чинники розвитку ендотеліальної дисфункції, якими були гіперсимпатикотонія та аномалії сечовидільної системи. Значний кореляційний зв'язк між значеннями приростом діаметру плечової артерії та індексом маси міокарду, значеннями С-реактивного білка, мікроальбумінурією підтверджував системний характер ураження.

Підвищений артеріальний тиск виявлено у 22,3%, артеріальну гіпертензію - у 34,0% хворих на хронічний пієлонефрит. Визначено, що переважала систоло-діастолічна, лабільна артеріальна гіпертензія. Патологічні добові ритми артеріального тиску у хворих на хронічний пієлонефрит характеризувалися станом стійкої гіпертензії під час нічного періоду доби. Виражені кореляційні зв'язки між індексами периферичного опору з однієї сторони, та добовим індексом гіпертонії з іншої, демонстрували взаємодію центальної та периферичної ланок гемодинаміки.

Детально проведено вивчення морфометрії серця, геометрії лівого шлуночку, особливостей діастолічної функції. Встановлено, що хронічний пієлонефрит у дітей на тлі аномалій сечовивідної системи супроводжується значним збільшенням ризику формування патологічної геометрії лівого шлуночка (в 3,7 разів), та діастолічної дисфункції (в 6,5 разів), в порівнянні з дітьми, хворими на хронічний пієлонефрит, який перебігає на тлі дисметаболічної нефропатії або функціональних порушень уродинаміки.

6 розділ дисертації присвячений аналізу ренокардіальних взаємозв'язків у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит в умовах формування хронічної хвороби нирок. Для визначення впливу структурно-функціонального стану нирок на функціональний стан серцево-судинної системи дисертантом був поведений множинний регресійний аналіз з покроковим виключенням незначущих параметрів, де в якості залежних параметрів виступали фракція викиду, серцевий індекс, кінцевий систолічний індекс а в ролі незалежних складових - ниркові параметри та чинники ризику прогресування хронічної хвороби нирок. За допомогою множинної логістичної регресії відокремлено групу чинників, за якими з достатнім рівнем статистичної значущості можна прогнозувати формування найбільш тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи - гіпертрофії лівого шлуночку та артеріальної гіпертензії. Якість створених моделей перевірено за допомогою процента конкордації, який склав 83,01% і 82,2%, відповідно.

В 7 розділі описано підходи до кардіо-ренопротекції, які застосовувались в роботі. Запропоновані схеми медикаментозної терапії з урахуванням стадії хронічної хвороби нирок в катamnестичному спостереженні. Хворі з I стадією хронічного захворювання нирок отримували еналапріл, а II-III стадій - еналапріл з додаванням L-аргініну. Отримано позитивну динаміку запропонованих схем.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження логічно впливають із проведених досліджень.

Наприкінці всіх розділів автор робить висновки та приводить публікації, де викладено матеріали дослідження.

Таким чином, матеріали дисертаційного дослідження є науково обґрунтованими. Запропоновані методики дослідження є новітніми, та виконані з використанням сучасних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, обрані групи є репрезентативними та достатніми для отримання статистично значущих висновків і положень.

Матеріали дисертаційної роботи цілком відображені в 45 друкованих працях, з яких 3 внесені до наукометричних баз Web of Science, 20 - у

фахових наукових виданнях України, які внесено до міжнародних наукометричних баз, 4 - в зарубіжних наукових виданнях, 10 із них-самостійні. Основні положення дослідження були широко представлені на науково-практичних форумах України.

Результати проведеного наукового дослідження використовуються в педагогічному процесі в навчанні студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів та лікарів.

Недоліки, зауваження і побажання.

– Огляд літератури дуже докладний, його можна було б скоротити зокрема за рахунок детального опису факторів ризику хронічного пієлонефриту.

– В розділах, присвячених власним дослідженням, багато порівнянь з іншими дослідженнями та посилань на інших авторів, які можна внести в огляд літератури або в розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження».

– Деякі діаграми в розділі 3 можна зробити більш наочними.

Наведені зауваження суттєво не впливають на науково-практичну цінність дисертаційного дослідження.

Але ці неprincipові зауваження не знижують цінності роботи в цілому.

Для дискусії пропоную здобувачу відповісти на такі запитання:

1. Чим пояснюється вибір у роботі перших трьох стадій хронічної хвороби нирок у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит?
2. Робота виконувалась протягом тривалого періоду, за цей час змінювались підходи до діагностики артеріальної гіпертензії в дітей. Якими критеріями та рекомендаціями Ви користувались?
3. Які діагностичні маркери майбутніх віддалених кардіоваскулярних подій у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, є найбільш ранніми та можуть бути рекомендовані для практичного використання?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Вакуленко Л.І. «Діагностика, профілактика та прогнозування порушень центральної та регіональної гемодинаміки у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит», є завершеною науково - дослідною роботою, у якій наведено вирішення важливої наукової проблеми педіатрії, що полягає в удосконаленні діагностичної тактики та персоніфікованих заходів корекції на різних етапах клінічного моніторингу дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, на підставі теоретичного узагальнення клінічного дослідження особливостей прогресування хронічного пієлонефриту та формування кардіоваскулярних ускладнень, створення концепції розвитку патологічного процесу, виявлення клініко-патогенетичних закономірностей та структурно-функціональної взаємодії нирок і серця. За актуальністю обраної теми, об'ємом виконаних досліджень, науковою новизною, практичному значенню дисертаційна робота Вакуленко Л. І. «Діагностика, профілактика та прогнозування порушень центральної та регіональної гемодинаміки у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит» відповідає сучасним вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а саме п.п. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

**Завідувач кафедри педіатрії №4
Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
МОЗ України, доктор медичних
наук, професор, академік НАМН
України**

В.Г. Майданник

