

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» Борисової Тамари Петрівни на дисертаційну роботу Кушніренко Стелли Вікторівни «Оптимізація системи діагностики, лікування та ранньої ренопротекції у дітей з хронічною хворобою нирок», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність дослідження

На початку XXI ст. встановлено, що механізми прогресування різних за етіологією та патогенезом нефропатій ідентичні. Даний факт став основою для створення в 2002 р. концепції хронічної хвороби нирок (ХХН), єдиних підходів до профілактики різних захворювань нирок. Хронічна хвороба нирок є однією з актуальних проблем сучасної педіатрії та дитячої нефрології, оскільки дане захворювання має тенденцію до прогресування з розвитком термінальної стадії ниркової недостатності, яка визначає якість і тривалість життя пацієнтів. Серйозними соціально-економічними наслідками ХХН є рання інвалідизація, значна вартість лікування, пов'язана з необхідністю застосування методів нирковозамісної терапії. Незважаючи на сучасні досягнення дитячої нефрології, раннє виявлення та уповільнення прогресування захворювань нирок різної етіології, віддалення формування термінальної стадії ниркової недостатності, як і раніше представляє труднощі та залишається невирішеною медико-соціальною проблемою в педіатрії.

Критерієм прогресування ХХН є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). В клінічній практиці фільтраційну функцію нирок

прийнято оцінювати за рівнем сироваткового креатиніну та розрахунковою ШКФ за формулою Шварца. В поодиноких дослідженнях в якості альтернативного маркеру оцінки стану фільтраційної функції нирок, особливо на ранніх стадіях ХХН, пропонується цистатин С. Між тим, діагностична значимість даного маркеру в педіатрії є недостатньо вивченою.

Існуючі підходи до уповільнення прогресування ХХН в основному поширюються на дорослих пацієнтів. Для вдосконалення медичної допомоги дітям з ХХН надзвичайно важливі дослідження, спрямовані на вивчення факторів ризику розвитку і прогресування захворювання. В даний час вивчені далеко не всі фактори ризику, модифікація яких дозволила б знизити темпи прогресування ХХН у дітей.

Все вищевикладене підтверджує актуальність і медико-соціальне значення обраної дисертантом наукової проблеми з підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей з ХХН на підставі адаптації оновленої концепції хронічної хвороби нирок у дітей до національних умов, розкриття нових метаболомічних предикторів прогресування нефросклерозу, розробки методів діагностики, диференційованих схем ранньої ренопротекції та впровадження їх в практику охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом науково-дослідних робіт: «Вивчити фактори ризику, ренопротекції та ренопрофілактики у пацієнтів з хронічною хворобою нирок» (№ державної реєстрації 0110U000009), «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок» (№ державної реєстрації 0114U002216).

Ступінь обґрунтованості наукових положень та їх вірогідність

Достовірність отриманих у дисертаційній роботі результатів забезпечена адекватним методичним та методологічним підходом, достатньою кількістю обстежених хворих. У роботі чітко сформульовано мету та застосовані адекватні методи її досягнення. Дисертаційна робота виконана на достатньому клінічному матеріалі - 326 дітей із ХХН 1-5 стадії віком від 2 до 17 років. Використаний широкий спектр сучасних лабораторних методів дослідження: імунотурбідиметричні, метаболомічні (метод рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії з дериватизацією для визначення амінокислотного профілю і статусу карнітину в крові), імуноферментні та інші.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в оптимізації системи діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для уповільнення прогресування ХХН у дітей.

Вперше проаналізовані та встановлені вагомі причини розвитку ХХН у дітей. Вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів (САКУТ-синдром) зберігають своє лідерство серед етіологічних чинників ХХН. Вперше визначені категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології такими, як двобічний уретерогідронефроз, полікістозна хвороба нирок, хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит як наслідок перенесеного гострого пошкодження нирок.

Вперше проаналізована модальність нирковозамісної терапії в дитячому віці, ґрунтуючись на базі даних м. Києва, та показано значне переважання гемодіалізу. Представлені дані щодо п'ятирічної та десятирічної виживаності дітей на нирковозамісній терапії. Доведено, що виживаність пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності залежить від етіології ХХН, віку та статі дитини, антропометричних показників, наявності супутніх захворювань, ШКФ та модальності на старті нирковозамісної терапії.

Вперше визначені рівні сироваткового цистатину С для розмежування стадій ХХН 1-3 та підстадій 3а і 3b, а також діагностична цінність розрахункової ШКФ на підставі рівня сироваткового цистатину С. На основі отриманих даних удосконалена та адаптована до національних умов концепція ХХН у дітей.

Вперше визначене місце метаболічних змін у прогресуванні ХХН в дитячому віці. Продемонстрований зв'язок між стадією ХХН і рівнем амінокислот та ацилкарнітинів. Встановлена також значна частота у дітей із ХХН недостатності та дефіциту вітаміну Д, хронічної гіперкаліємії.

Дисертантом на основі отриманих результатів обґрунтовані та створені нові підходи з метою уповільнення прогресування ХХН у дітей, а саме: призначення ранньої ренопротекторної терапії при ХХН 1-3 стадії, левокарнітину та дієто-нутриційної терапії при ХХН 4-5стадії, корекції гіперкаліємії при ХХН 1-5 стадії.

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в обґрунтуванні доцільності застосування сучасної оновленої класифікації ХХН (KDIGO 2012) і тактики по збереженню функції нирок в практиці педіатра, дитячого нефролога та дитячого уролога.

Автором запропоновано і впроваджено в практику удосконалений спосіб контролю функції нирок на підставі визначення сироваткової концентрації цистатину С, визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН 1-3 ст.(3а і 3b) і розрахункової ШКФ на підставі цистатину С.

Представлені метаболомічні предиктори прогресування ХХН у дітей – амінокислоти: аргінін, цитрулін, 5-оксопролін та ацилкарнітини.

Дисертантом доведена ефективність використання у дітей із ХХН 4 стадії метаболічної та дієто-нутриційної терапії для корекції відповідних метаболічних порушень, попередження виникнення небажаних наслідків і

уповільнення прогресування нефросклерозу. Запропоновано до використання поетапний практичний підхід в менеджменті гіперкаліємії у дітей, хворих на ХХН з застосуванням калієвого біндеру – полістирен сульфонату натрію.

Надзвичайно важливим для практичної охорони здоров'я є також запропонований алгоритм призначення ранньої ренопротективної терапії на 1-3 стадіях ХХН у дітей в залежності від рівня екскреції альбуміну, співвідношення альбумін/креатинін в сечі, добової протеїнурії.

Впровадження розробленого автором комплексу лікувально-профілактичних заходів у дітей з ХХН із застосуванням ранньої ренопротекторної терапії, левокарнітину, дієто-нутриційної терапії, корекції гіперкаліємії, який показав виражену клінічну ефективність, дозволить покращити якість надання медичної допомоги дітям з ХХН, знизити темпи прогресування хвороби, збільшити виживаність пацієнтів і зменшити фінансове навантаження на систему охорони здоров'я України.

Результати досліджень впроваджені в клінічну практику лікувально-профілактичних установ – Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», КЛПЗ «Чернігівської обласної дитячої лікарні», Хмельницької обласної дитячої лікарні, КУ «Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні», Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, про що свідчать акти впровадження.

Основні наукові та практичні здобутки дисертаційної роботи включено до навчального процесу на кафедрах нефрології та нирковозамісної терапії, педіатрії №1, педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; кафедрах педіатрії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківського національного медичного університету і

впроваджено автором при підготовці розділів національного підручника «Педіатрія» у 2 т. Т.2 (Київ, 2013. 1024 с.) та навчально-методичного посібника «Дитяча нефрологія» (Дніпропетровськ, 2014. 324 с.). Видано 4 інформаційні листи.

Оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота викладена на 305 сторінках тексту і складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літературних посилань включає 442 джерела, які займають 44 сторінки. Дисертаційна робота ілюстрована 15 рисунками, 52 таблицями, що займають 6 сторінок. Дисертація містить 2 додатки на 8 сторінках.

Анотація дисертації подана державною і англійською мовами та відображає узагальнений короткий виклад її основного змісту.

Вступ оформлений згідно вимог. В ньому дисертант розкриває сутність і стан вивчення проблеми ХХН у дітей, переконливо обґрунтовує необхідність проведення дослідження, чітко формулює мету та завдання роботи, висвітлює новизну та практичне значення отриманих результатів.

Огляд літератури присвячений сучасному стану проблеми ХХН у дітей. Дисертант на основі вивчення нової літератури окреслює результати наукових досліджень із вказаної проблеми. В розділі висвітлений сучасний підхід до діагностики ХХН у дитячому віці, оцінки ШКФ. Представлені дані щодо епідеміології та етіології захворювання. Особливу увагу надано аналізу патогенетичних предикторів, в тому числі метаболомічних, прогресування ХХН. Наведені сучасні дані щодо ренопротективної терапії при ХХН, впливу блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на ниркові наслідки. В огляді літератури автор виділяє ті питання, які залишилися невирішеними. Критичний аналіз літературних даних

дозволив дисертанту прийти до висновку щодо необхідності підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей з ХХН на підставі розкриття нових метаболомічних предикторів прогресування нефросклерозу, розробки методів діагностики, диференційованих схем ранньої ренопротекції.

На наш погляд, даний розділ перевантажений детальним описанням обміну карнітину в організмі, а також причин та лікування хронічної гіперкаліємії при ХХН особливо у дорослих пацієнтів.

В другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант представляє 5 робочих гіпотез, які передбачили методологію та розробку дизайну дослідження. Детально описані вибрані методи дослідження, які можна охарактеризувати як сучасні, високоінформативні й адекватні завданням роботи. Крім загальноприйнятих методів нефрологічного обстеження, проведена оцінка функціонального стану нирок за допомогою розрахункових формул ШКФ на підставі вивчення цистатину С в сироватці крові. Безперечною перевагою роботи є глибоке вивчення метаболомічного амінокислотного профілю і карнітинового статусу за допомогою мас-спектрометрії. Автором проаналізована 83 показники: концентрація 17 амінокислот, 10 співвідношень між ними, а також концентрація 32 ацилкарнітинів та 24 співвідношення між ними. Діагностика мінерально-кісткових порушень проведена за допомогою визначення рівня сироваткового кальцію, фосфору, паратгормону, вітаміну Д (25(ОН)Д3).

Дисертантом обстежено 326 дітей віком від 2 до 17 років, хворих на ХХН 1-5 ст. Аналіз отриманих результатів проведено на сучасному рівні з використанням методів математичної статистики.

Недоліком даного розділу є дублювання таблиць із розділу 1, а саме: таблиця 1.1 ідентична таблиці 2.3, таблиця 2.4 – таблиці 1.3.

В розділі 3 «Клінічна характеристика пацієнтів та аналіз динаміки етіологічної структури хронічної хвороби нирок у дітей» автор детально аналізує частоту ХХН стадій у дітей залежно від віку та статі. Показано, що ХХН розвивається в будь-якому віці у дітей, але найчастіше в віці 13-17 років та не залежить від статі.

Проведений аналіз етіологічної структури ХХН у дітей показав, що вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів займають перше місце (52,8%), хронічний гломерулонефрит - друге місце (19,6%), полікістозна хвороба нирок - третє (8,6%).

Вивчення результатів щорічного моніторингу дітей з ХХН м.Києва за період 2006 по 2018 рр. показало, що вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів (САКУТ-синдром) зберігають своє лідерство серед етіологічних чинників ХХН. Частка інших етіологічних чинників збільшилась від 20,5% (2006 рік) до 38,5% (2018 рік). Показані зміни частоти різних стадій ХХН за останні роки. Проаналізована структура САКУТ-синдром, як причинного фактору ХХН у дітей.

В розділі 4 представлені матеріали щодо модальності нирковозамісної терапії і виживаності дітей з термінальною стадією ниркової недостатності. Вперше в Україні проаналізовані дані показники. Доведено, що модальність нирковозамісної терапії представлена гемодіалізом у 80%, додіалізною трансплантацією нирки у 12,5%, перитонеальним діалізом у 7,5% дітей. Доведено, що виживаність пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності залежить від етіології ХХН, віку та статі дитини, антропометричних показників, наявності супутніх захворювань, ШКФ і модальності на старті нирковозамісної терапії. Представлені дані щодо п'ятирічної та десятирічної виживаності пацієнтів на нирковозамісній терапії.

Проте, на наш погляд аналіз власних досліджень в порівнянні з даними інших авторів варто було б представити в кінці розділу, а не

окремо після аналізу кожного фактору, який впливає на виживаність пацієнтів.

В розділі 5 представлені результати дослідження рівня сироваткового цистатину С та розрахункової ШКФ на підставі цистатину С. Показано, що сироватковий рівень цистатину С є більш раннім маркером зниження фільтраційної функції нирок у дітей, ніж креатинін сироватки. Пріоритетом роботи є визначення рівнів даного показника для розмежування стадій ХХН 1-3 та підстадій 3а і 3б. Доведена доцільність застосування в педіатрії цистатину С в сироватці крові і розрахункових формул ШКФ на підставі цистатину С. Використання даних показників дозволило визначити категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології, такими як двобічний уретерогідронефроз, полікістозна хвороба нирок, хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит як наслідок перенесеного гострого пошкодження нирок.

В розділі 6 представлені метаболомічні основи прогресування ХХН у дітей. Надзвичайно важливі результати отримані автором при аналізі амінокислотного профілю та карнітинового статусу у дітей із ХХН. Продемонстрований значний зв'язок між стадією ХХН і рівнем амінокислот та ацилкарнітинів, особливо в термінальній стадії ниркової недостатності. Виявлені метаболомічні предиктори прогресування ХХН у дітей - амінокислоти: аргінін, цитрулін, 5-оксопролін; ацилкарнітини: C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

Отримані результати мають безумовно велику наукову цінність та наглядно показують місце метаболічних змін у прогресуванні ХХН, що обумовлює необхідність застосування левокарнітину у дітей, хворих на ХХН 4-5стадії. Результати показали, що на фоні застосування левокарнітину діти із ХХН 4-5стадії мали відновлення карнітинового, так і амінокислотного статусу, а також стабілізацію стану серцево-судинної

системи.

Окремий підрозділ в розділі 6, присвячений дієто-нутриційній терапії у дітей, хворих на ХХН. Показана доцільність використання у дітей з ХХН 4 стадії дієти з вмістом протеїну 0,8 г/кг/добу у поєднанні з кетоаналогами амінокислот. Застосування дієто-нутриційній терапії протягом року сприяло у 90% пацієнтів значним позитивним змінам білкового балансу, регуляції показників фосфорно-кальцієвого обміну, кислотно-основного стану, сповільненню темпів зростання ниркової недостатності і не приводило до розвитку білково-енергетичної недостатності.

Розділ 7 «Рання ренопротекція і статус вітаміну Д у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок» присвячений поглибленому вивченню ефективності застосуванням інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприлу або фозиноприлу) протягом п'ятирічного періоду. Доведено сповільнення прогресування ХХН 1-3 ст. у дітей з вродженими вадами розвитку нирок і сечових шляхів та з іншими етіологічними чинниками. 5-річний досвід застосування ренопротекції дозволив сповільнити прогресування ХХН у 91,5% хворих з 1 ст., у 78,2 % хворих з 2 ст, у 35% хворих з 3 ст. (3а і 3б). Дисертантом розроблений алгоритм призначення диференційованої ранньої ренопротекторної терапії дітям із ХХН.

Підрозділ 7.3, присвячений вивченню статусу вітаміну Д у дітей, хворих на ХХН. Заслуговують уваги дані щодо частоти недостатності вітаміну Д у 28,9%, дефіциту вітаміну Д у 64,4% дітей із ХХН 1-5 стадії. Отримані результати показали, що між рівнем 25(ОН)Д₃ в сироватці крові і екскрецією білка існує взаємозв'язок. Дисертант обумовлює необхідність призначення активаторів вітамін-Д-рецепторів при ХХН у дітей, що буде

не тільки підтримувати нормальний рівень вітаміну Д, а також сприяти уповільненню прогресування нефросклерозу. На наш погляд, даний розділ перевантажений літературними даними щодо ролі вітаміну Д в організмі.

Розділ 8 «Менеджмент гіперкаліємії у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок» наглядно демонструє, що у 13,7% дітей, хворих на ХХН 1-5 стадії має місце легкий ступінь гіперкаліємії, у 7% - середній ступінь гіперкаліємії, у 6% - тяжкий ступінь гіперкаліємії. Цікаві висновки отримані дисертантом в ході співставлення клінічних та лабораторних даних у дітей із гіперкаліємією: у 71,2% пацієнтів гіперкаліємія була безсимптомною, лише у 6,2% дітей відмічалася брадикардія, у 22,5% – ЕКГ-зміни. Автором розроблений поетапний менеджмент гіперкаліємії з застосуванням калієвого біндеру - полістирен сульфонату натрію та доведена його ефективність.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» наведені і проаналізовані всі одержані результати в порівнянні з даними літератури. Автор патогенетично обґрунтовує та доводить ефективність корекції карнітинового статусу, доцільність застосування дієто-нутриційної терапії, ранньої ренопротекції, що дозволяє оптимізувати систему діагностики, лікування і ранньої ренопротекції у дітей, хворих на ХХН.

Усі розділи дисертаційної роботи пов'язані між собою та повністю відповідають меті та завданням наукового дослідження, супроводжуються аналізом.

Автор повністю вирішив поставлені в роботі задачі, досяг мети дисертації. Висновки та практичні рекомендації логічно відповідають отриманим під час дисертаційного дослідження результатам, конкретні, підкреслюють клінічне значення роботи, новизну отриманих результатів.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 39 наукових праць, з яких 23 статті в фахових наукових виданнях України, які внесено

до міжнародних наукометричних баз, 1 – в журналі, що входить до наукометричної бази Scopus, 12 – в матеріалах конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій, в тому числі 5 – у виданнях Scopus. 13 статей опубліковано автором одноосібно. Видано 4 інформаційних листи.

Недоліки, зауваження: принципів зауважень немає. Відмічені в оцінці змісту дисертації поодинокі зауваження не мають принципового характеру і не знижують цінності даного дослідження та отриманих результатів.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникло ряд запитань:

1. Яка буде Ваша подальша тактика ведення дітей із ХХН 1-3 стадії після 5-річного застосування у них ранньої ренопротективної терапії?
2. Як Ви патогенетично обґрунтуєте, що такі амінокислоти, як аргінін, цитрулін, 5-оксопролін є предикторами прогресування ХХН у дітей?
3. Враховуючи Ваш багаторічний практичний досвід і результати Вашого дослідження, які організаційні заходи треба запровадити для покращення надання медичної допомоги дітям із ХХН?

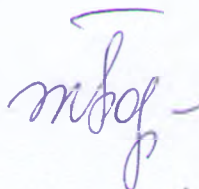
ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кушніренко Стелли Вікторівни «Оптимізація системи діагностики, лікування та ранньої ренопротекції у дітей з хронічною хворобою нирок» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем організації досліджень, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею, яка присвячена важливій проблемі сучасної педіатрії – підвищенню ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних

заходів у дітей з ХХН. В дисертаційній роботі отримані нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності розв'язують важливу наукову проблему, що має суттєве значення як для педіатричної науки, так і для практики сучасної охорони здоров'я.

Дисертаційна робота Кушніренко Стелли Вікторівни «Оптимізація системи діагностики, лікування та ранньої ренопротекції у дітей з хронічною хворобою нирок» відповідає вимогам пп. 9, 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 та від 19.08.2015 р. №656 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент:
зав. кафедри педіатрії 2
ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ України»,
доктор медичних наук, професор



Т.П. Борисова

