

## В І Д Г У К

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України, Омельченко Людмили Іванівни 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»

### Актуальність теми дисертації.

Хронічні хвороби нирок залишаються однією з гострих медико-соціальних проблем педіатрії. Це пов'язано з їх поширеністю серед дітей різних вікових груп, неминучим прогресуванням, серйозним ризиком кардіоваскулярних та інших ускладнень, що у кінцевому рахунку призводить до склеротичних змін в нирках та розвитку у пацієнтів ниркової недостатності, а в термінальній її стадії – до необхідності застосування висотехнологічних методів нирково-замісної терапії (НЗТ), без якої не можливо продовжити життя хворих.

За даними світової статистики частота застосування НЗТ в різних країнах становить 9 – 15,5 на 1 млн. дитячого населення і постійно зростає. І хоча на теперішній час НЗТ, постійно удосконалюється і забезпечує хворим дітям значне продовження тривалості життя, якість його і можливості соціальної адаптації дитини залишаються обмеженими. До того ж значні витрати на постійну НЗТ створюють економічні проблеми не тільки для сім'ї хворих дітей, але і для суспільства в цілому навіть у розвинених країнах світу,

Така ситуація обумовила активний пошук вирішення зазначених проблем.

У 2002 році групою експертів Національного ниркового фонду США було запропоновано ввести узагальнююче поняття – хронічна хвороба нирок (ХХН), яке об'єднувало різні нозологічні форми хронічних захворювань нирок на підставі урахування ступеня порушення їх функції. У 2003 році це поняття було представлено в педіатричній нефрології. В подальшому проведено широкі епідеміологічні дослідження, розроблено Концепцію ХХН, створено

інтернаціональні реєстри, в т.ч. і Європейського товариства дитячих нефрологів, до якого вже у 2008 році залучилась Україна.

Значною перевагою Концепції ХХН є те, що вона, відповідає задачам профілактики та ренопротекції, зміщує акцент з термінальної на більш ранні стадії ниркової недостатності і забезпечує наступність у веденні пацієнтів та максимально можливе відтермінування розвитку термінальної стадії ниркової хвороби.

Одночасно прийняття цієї Концепції сприяло проведення дослідження з уточнення патогенезу ХХН, пошуку критеріїв прогнозування клінічного перебігу, розробці методів більш ранньої діагностики порушення функціонального стану нирок на підвищення ефективності ренопротекції.

Треба зазначити, що протягом останніх років в медицині набуває розвитку новий науковий напрямок – метаболоміка, котрий стрімко розвивається і передбачає вивчення метаболічних реакцій організму на патофізіологічну дію окремих (ендо- або екзогенних) факторів.

В цьому аспекті виникла потреба у поглибленому вивченні метаболічних основ ХХН у дітей на різних стадіях ниркової недостатності, визначення окремих потенційних маркерів її прогресування та обґрунтування ефективних методів метаболічної терапії, спрямованої на попередження змін функціонального стану серцево-судинної системи, уповільнення процесів нефросклероза та виникнення небажаних наслідків, пов'язаних з прогресуючим порушенням функції нирок.

До теперішнього часу залишаються не вирішеними остаточно питання дієто-нутритивної терапії при ХХН, особливості її залежно від стадій хвороби; потребують уточнення дані щодо поширеності недостатності та дефіциту вітаміну D у пацієнтів, не має загальноприйнятих рекомендацій відносно вибору препаратів цього вітаміну – D<sub>2</sub> чи D<sub>3</sub>, або активних його метаболітів – кальцидіол чи кальцитріол для призначення хворим. Дискутуються також питання добових доз і методи застосування препаратів вітаміну D при різних стадіях ХХН у дітей.

У той же час для дитячих нефрологів, педіатрів і сімейних лікарів надзвичайно важливо мати чіткі дані про поширеність ХХН у дітей, особливості клінічних проявів і перебігу різних її стадій, бути обізнаними з питань дієто-нутритивної підтримки хворих, оцінки стану і ризику прогресування функціональної недостатності нирок та отримати сучасні розроблені з позицій доказової медицини рекомендації ведення дітей з ХХН, реалізація яких значно підвищить ефективність надання медичної допомоги цим хворим, покращить якість їх життя, показники виживаності та тривалості життя в майбутньому.

З урахуванням зазначеного вище, докторська дисертація Кушніренко Стелли Вікторівни «Оптимізація системи діагностики та ранньої ренопротекції у дітей з хронічною хворобою нирок» є надзвичайно актуальною і своєчасною, оскільки її основною метою є підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей з хронічною хворобою нирок на підставі адаптації оновленої Концепції хронічної хвороби нирок у дітей до національних умов, розкриття нових метаболомічних предикторів прогресування нефросклерозу, розробки методів ранньої діагностики окремих стадій хвороби і диференційованих схем ранньої ренопротекції та впровадження їх в практику охорони здоров'я.

В докторській дисертації представлено результати досліджень проведених в декількох напрямках, однак всі вони логічно взаємопов'язані і підпорядковані вирішенню поставлених задач та досягненню мети дисертаційної роботи.

Автором продумано, обгрунтовано і правильно розроблено дизайн досліджень, які виконувались поетапно та вирішували послідовно основні задачі дисертації.

Використані методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні (визначення рівня екскреції альбуміну та співвідношення альбумін/креатинін у добовій сечі), імунотурбідиметричні, метаболомічні (метод рідинної хроматографії, тандемної маспектрометрії з дериватизацією для визначення амінокислот і карнітину в крові), імуноферментні, інструментальні (УЗД, ЕКГ, ЕХО-КГ) та статистичні (використання програми STATISTICA 6.1 програмного пакету Med Cale



Statistical Software trial version 17.4) є сучасними, цілком адекватними поставленим задачам і відповідають повністю світовому рівню методології та методів проведення наукових досліджень в галузі медицини.

Автором дисертації виконано значний обсяг робіт. Проведено клінічний аналіз 326 дітей з ХХН, які проходили лікування на базі Київської міської дитячої лікарні № 1 що дало можливість уточнити структурні та клінічні особливості хвороби, вивчити 12 - річну динаміку (з 2006 по 2008 рр.) первинних ниркових захворювань нирок як причини розвитку ХХН 1-5 ст. У 132 дітей з ХХН 1-3 ст. (3а-3в) проведено дослідження по вивченню діагностичної цінності методу визначення швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С з метою розмежування підстадій ХХН і оцінки ризику розвитку прогностично несприятливих форм хвороби.

Визначення метаболічного профілю амінокислотного та парнітинового статусу крові, функціонального стану ССС у дітей з ХХН 2-5 ст., впливу дієтонутрітивної терапії на перебіг і наслідки хвороби проведено у 78 хворих. Оцінка ефективності ранньої протекторної терапії на ниркові наслідки, визначення статусу вітаміну D і частоти гіперкаліємії при ХХН проводилась у 134 пацієнтів.

Обстеження і лікування дітей з ХХН здійснювалось згідно з Наказом МОЗ України №365 від 20.07.2005 р. «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча нефрологія» «Протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю» і клінічними рекомендаціями для ХХН NKF-KDOQI (2002) і їх останнього перегляду (2012) з додержанням правил медичної етики та вимог щодо захисту прав дитини при проведенні наукових досліджень.

Дисертація виконана в рамках проблемно-тематичного плану НДР кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шурика МОЗ України і є фрагментом тем: «Вивчити фактори ризику, ренопротекції та ренопрофілактики у пацієнтів з хронічною хворобою нирок» (№ державної реєстрації 0110U000009) та

«Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок» (№ державної реєстрації 0114U002216).

Значний обсяг клінічних спостережень, виконаних лабораторних і інструментальних обстежень, застосування сучасних методів клінічного аналізу та високий рівень математичного аналізу отриманих результатів дали автору докторської дисертації на засадах доказової медицини отримати нові дані щодо структури і патогенезу, клінічного перебігу ХХН у дітей, вирішити питання ранньої діагностики, розвитку і прогресування хронічної ниркової недостатності, запропонувати і впровадити в практику ефективні методи ренопротекції, дієто-нутритивної підтримки та попередження ускладнень у хворих, впровадити сучасну Концепцію ХХН у дітей у вітчизняну нефрологію, що дає змогу значно покращити медичну допомогу зазначеним категоріям хворих.

Дисертаційна робота Кушніренко Стелли Вікторівни надзвичайно цікава, носить характер фундаментальних клінічних досліджень, в процесі її читання відчувається цілеспрямованість автора при проведенні досліджень, здатність до глибокого осмислення та аналізу результатів, вміння їх грамотного і доступного викладення, коли складні питання висвітлюються просто, логічно, зрозуміло. Автор постає як зрілий, широко ерудований науковець, дитячий нефролог високої кваліфікації, який щиро опікується проблемами своєї галузі і має яскраво виражені здібності до науково-дослідної та організаційної роботи.

**Наукова новизна досліджень та отриманих результатів.** Наукова значимість результатів докторської дисертації полягає в тому, що автором вперше адаптовано та удосконалено і впроваджено в педіатричну нефрологію в Україні оновлену Концепцію ХХН у дітей, отримано доказову базу щодо необхідності визначення стадій та підстадій (3а і 3б) хвороби для обґрунтування тактики ранньої ренопротекції і збереження функції нирок якомога довше у дітей з хронічною хворобою нирок.

Вперше уточнено етіологічну структуру у дітей з ХХН, визначено вплив різних факторів на перебіг хвороби і виживаність пацієнтів в популяції з

термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН). Встановлено, що у дітей перше місце в структурі ХХН посідають вроджені вади розвитку нирок і сечовидільних шляхів. Частка інших етіологічних чинників (хронічний гломерулонефрит, спадкові нефропатії, полікістоз нирок, СЧВ, гостре ураження нирок, тощо) коливається в межах 20,5% - 38,5% і має тенденцію до збільшення. Показано, що в Україні виживаність пацієнтів з ТСНН залежить від етіології захворювання, віку, статі, модальності НЗТ на її старті і становить -п'ятирічна – 93,1%, десятирічна – 83,3%.

Вперше підтверджено високу діагностичну цінність та визначено діагностично значимі величини показників ШКФ за ЦсС для розмежування ХХН 1-3 ст (3 а і 3 в) у дітей, що дає змогу відокремлення пацієнтів з прогностично-несприятливими формами ниркової патології і своєчасної корекції тактики їх ведення та обсягу лікувальних заходів.

Шляхом дослідження і аналізу результатів визначення амінокислотного спектру та карнітинового статусу крові у дітей з ХХН вперше доведено наявність у них з ХХН метаболомічних змін амінокислотного профілю плазми залежно від стадії хвороби. Показано, що вони мають місце вже на ранніх стадіях хвороби і набувають максимальної виразності при ХХН – 5 ст. Найбільш виразні зміни виявлено у рівнях 5-оксипроліну, цитруліну і аргініну. Вперше встановлено, що у дітей з ХХН має місце порушення фізіологічних співвідношень окремих амінокислот у плазмі, що також має своє патофізіологічне і діагностичне значення.

Поряд зі змінами профілю амінокислот автором встановлено зниження вільного карнітину плазмі крові, яке починається з 4 стадії ХХН і досягає мінімуму при ХХН 5 ст., а також виявлені зміни рівнів окремих ацилкарнітинів. Доведено, що глутарилкарнітин та 3-метилглутаконілкарнітин в класі метаболітів можна розглядати, як найбільш значимі потенційні маркер-кандидати нефросклерозу та прогресування ХХН.

Автором вперше оцінено ефективність дістонутріційного лікування, обґрунтовано його варіанти для хворих з різними стадіями ХХН, розроблено



диференційовані підходи до призначення ранньої ренопротекції інгібіторами АПФ з урахуванням стадії ХХН і впливу блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на ниркові наслідки, доведено ефективність включення в комплекс лікування хворих препаратів метаболічної дії (левокарнітин, кетоаналоги амінокислот, альфакальцидол), показано необхідність моніторингу можливих ускладнень (розвиток гіперкаліємії) і проведення запобігаючих та корегуючих заходів.

Поряд з теоретичним дисертаційна робота Кушніренко С.В. має суттєве практичне значення.

Автором обґрунтована доцільність і рекомендовано застосування оновленої класифікації ХХН у дітей (2012 р.) та сучасної тактики ранньої ренопротекції в практиці педіатра, дитячого нефролога і уролога.

Запропоновано і використання більш чутливого та інформативного методу оцінки фільтраційної функції нирок у дітей з ХХН за рівнем сироваткового цистатину, що збільшує можливість раннього розмежування окремих стадій хвороби;

Для корекції метаболічних порушень при ХХН у дітей, покращання стану серцево-судинної системи рекомендовано при 4-5 стадіях хвороби призначати курси левокарнітину та дієту з розрахунковим вмістом білка 0,8 г/кг маси тіла на добу у поєднанні з кето аналогами амінокислот.

Для дітей з ХХН 1-2 ст. та ХХН 3 ст (3 а і 3 в) визначені дозові режими ренопротекції інгібітором АПФ (еналаприл) з обов'язковим контролем АТ, ШКФ, рівня калію у сироватці крові.

Для послідовного і безпечного зниження рівня калію у дітей ХХН, при гіперкаліємії ( $>5,5$  моль/л), рекомендовано крім дієтичного консультування пероральне призначення калієвого біндеру – полістирен сульфатату натрію, визначено його дозові режими та методику застосування.

Результати дослідження широко впроваджено в практику і використовуються в багатьох лікувально-профілактичних установах і навчальних закладах України; вони представлені у національному підручнику

«Педіатрія» (Київ, 2013) та навчально-методичному посібнику «Дитяча нефрологія (Дніпропетровськ, 2014), а також в 4-х інформаційних листках.

Дисертація оформлена у відповідності з встановленими вимогами, викладена на 305 сторінках машинописного тексту. Складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу в якому викладено матеріали та методи дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій. Дисертація ілюстрована 15 рисунками, 52 таблицями, містить 2 додатки. Перелік використаних джерел налічує 442 найменування, з них 393 – іноземних авторів, займає 44 сторінки. За матеріалами дисертації опубліковано 39 наукових праць, з них 23 статті у фахових наукових виданнях України, які внесено до міжнародних науково-метричних баз, в т.ч. 1 в журналі, що входить до науково-метричної бази Scopus, 12 в матеріалах конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій.

Одноосібно автором опубліковано 13 статей, в зарубіжних виданнях 6 публікацій.

Зміст автореферату повністю відповідає основним положенням дисертації.

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає.

При обговоренні результатів роботи під час захисту її основних положень цікавими були б відповіді автора на такі питання:

1. Як еволюціювали підходи до призначення окремих препаратів і доз вітаміну D дітям ХХН?

2. Яка думка автора щодо можливого нормалізуючого і профілактичного ефекту вітаміну D відносно розвитку метаболомічних змін в організмі хворих, зокрема, змін амінокислотного профілю крові?

3. У зв'язку з наявністю пандемії COVID-19 у світі чи можливі зміни клінічного перебігу ХХН у дітей у бік більш швидкого прогресування ниркової недостатності та розвитку різних ускладнень і які попереджувальні заходи можуть бути запропоновані для таких хворих?



**Висновок:** Дисертаційна робота Кушніренко Стелли Вікторівни «Оптимізація системи діагностики, лікування та ренопротекції у дітей з хронічною хворобою нирок» виконана при науковому консультуванні доктора медичних наук, професора Іванова Дмитра Дмитровича є самостійною завершеною науковою роботою, в якій отримано нові результати, що забезпечують розв'язання важливої проблеми педіатрії - покращання надання медичної допомоги дітям з хронічною хворобою нирок за рахунок оптимізації системи діагностики, лікування та ранньої ренопротекції.

За актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів та рівнем їх впровадження у практику охорони здоров'я дисертаційна робота Кушніренко Стелли Вікторівни «Оптимізація системи діагностики, лікування та ренопротекції у дітей з хронічною хворобою нирок» повністю відповідає вимогам п.10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів № 565 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Доктор мед. наук,  
професор, Заслужений діяч науки і  
техніки України, головний науковий  
співробітник відділення хвороб сполучної  
тканини у дітей ДУ «ІПАГ ім.акад.  
О.М.Лук'янової НАМН України»



*Л.І. Омельченко*

Омельченко Л.І.

Підпис професора Л.І.Омельченко засвідчую.

Учений секретар ДУ «ІПАГ ім.акад.  
О.М.Лук'янової НАМН України»,  
професор

Березенко В.С.