

## ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертацію Круглікової Ірини Вадимівни «Перебіг хронічного гломерулонефриту у дітей з герпесвірусною інфекцією», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 - нефрологія**

На сьогодні гломерулонефрит як захворювання залишається однією з актуальних проблем сучасної клінічної педіатрії, незважаючи на певні успіхи, які досягнуті у розробці методів його діагностики та лікування. Це пов'язано з тенденцією до збільшення питомої ваги тяжких та прогресуючих форм перебігу захворювання, що призводять до формування хронічної хвороби нирок та ранньої інвалідизації хворих.

Необхідно зазначити, що різноманітні аспекти проблеми гломерулонефриту активно вивчаються в різних країнах світу. При цьому особлива увага приділяється вивченню механізмів розвитку, прогресування та лікування дітей, хворих на гломерулонефрит. Надзвичайно важливими є дослідження, які присвячені проблемі етіологічної суті захворювання. Відомо, що віруси сімейства *Herpesviridae* здатні інфікувати практично всі органи і системи та характеризуються вираженою епітеліотропністю. Герпесвіруси пошкоджують клітини епітелію каналців і клубочків нирок (ендотеліоцити, подоцити та ін.), виявляють їх і в позаклітинному матриксі (базальних мембранах, тубулоінтерстиції та ін.).

Але недостатньо вивченим залишається питання про роль герпесвірусної інфекції в етіології і патогенезі гломерулонефриту. Як відомо, особливістю герпесвірусної інфекції є можливість латентного перебігу з персистенцією вірусу (вірусного генома) в клітинах-мішенях різних тканин нирок та імунокомпетентних клітин. Однак роль вірусної інфекції як етіологічного фактора гломерулонефриту не ясна. Маловивчене питання про те, які основні патогенетичні механізми визначають прогресування гломерулонефриту при

персистенції та латентній вірусній інфекції. Адже слід відзначити, що для гломерулонефриту, асоційованого з вірусною інфекцією, характерні висока частота загострень, сечовий синдром у вигляді протеїнурії та гематурії, а також резистентність до імуноактивної терапії.

На підставі вищезазначеного тему дисертації І.В. Круглікової слід визнати актуальною, оскільки вона присвячена визначенню показань для проведення противірусної терапії та підвищенню ефективності лікування хронічного гломерулонефриту у дітей, перебіг якого супроводжується герпесвірусною інфекцією, на основі вивчення клініко-лабораторної картини захворювання, змін в імунному статусі та результатів лікування.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» «Розробити підходи до лікування дітей із супутньою інфікованістю вірусами групи герпесу чи гепатиту В, хворих на гломерулонефрит» (№ держреєстрації 0114U002011).

Дисертація написана за загальноприйнятою для науково-дослідних робіт формою і включає вступ, огляд літератури, матеріал та методи досліджень, 4 розділів власних досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Робота викладена на 140 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 39 таблицями та 27 рисунками. Список використаних джерел включає 118 найменувань, з них 53 іноземних.

У вступній частині дисертації обґрунтовується актуальність теми, чітко сформульована мета та основні завдання роботи, які полягали у визначенні частоти та спектру активної герпесвірусної інфекції, особливостей перебігу та ефективності комплексної терапії захворювання у дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит.

В огляді літератури всебічно проаналізовані та систематизовані нечисленні публікації, що присвячені ролі вірусів групи герпесу у розвитку гломерулонефриту та показане значення показників локального імунітету у хворих з патологією нирок. Огляд літератури свідчить, що дисертант в повній

мірі ознайомився з сучасним станом досліджуваної проблеми. В ньому чітко сформульована необхідність подальших пошуків в розрізі вибраної тематики. Звертає увагу вміння автора аналізувати і всебічно науково коментувати результати дослідження. Але, на наш погляд, в огляді літератури необхідно було б детальніше розглянути стратегію терапії вірус-асоційованого гломерулонефриту у дітей та проаналізувати дані літератури щодо ефективності застосування протівірусних та імуноактивних препаратів.

В основу роботи покладені дані обстеження у 112 дітей віком від 2 до 17 років, які спостерігалися в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит з супутньою герпесвірусною інфекцією було розподілено на 3 групи за клінічними варіантами перебігу захворювання: з еритроцитурією (54 хворих), зі стероїдочутливістю (30 хворих) та стероїдорезистентністю (28 хворих). Групу порівняння склали пацієнти без герпесвірусної інфекції. Крім того, пацієнтам з підтвердженою активною герпесвірусною інфекцією призначалась протівірусна терапія, що включала ациклічні нуклеозидні аналоги (ацикловір, валацикловір), препарати  $\alpha$ -інтерферону, пробіотики та імунотропні препарати. Окремо було виділено групу з 26 дітей, котрі з певних причин відмовилися від протівірусної терапії.

Розділи власних досліджень присвячені особливостям клінічного перебігу, оцінці ефективності імунотропної терапії відповідно стероїдочутливого та стероїдорезистентного нефротичному синдрому при гломерулонефриті у дитячому віці.

В дисертації вперше на підставі серологічних та молекулярно-генетичних досліджень визначено, що у дітей, хворих на гломерулонефрит, в 75,9% випадків діагностується активна герпесвірусна інфекція. При цьому автором при детальному аналізі було показано, що основним етіологічним агентом при герпесвірусній інфекції є вірус Ебштейна-Барр, якій був виявлений у 72,9% хворих. Досить часто виявлялася цитомегаловірусна інфекція (у 55,3% хворих).

Що стосується інфекції, що була обумовлена вірусом простого герпесу (типів 1 і 2), то вона виявлялася у 22,4% пацієнтів. Звертає увагу, що у 43,5% випадків спостерігалось інфікування декількома вірусами групи герпесу.

Визначено клінічні особливості перебігу хронічного гломерулонефриту з активною герпесвірусною інфекцією. Зокрема, порівняно з пацієнтами без активної герпесвірусної інфекції у пацієнтів з хронічним гломерулонефритом та еритроцитурією достовірно частіше виявляється протеїнурія (67,4% проти 27,3%) з високими цифрами альбуміну в добовій сечі (60,5% проти 27,3%)( $p < 0,05$ ). Крім того, у дітей вказаної групи зі стероїдочутливістю нефротичного синдрому при хронічному гломерулонефриті перебіг обтяжується за рахунок артеріальної гіпертензії (33,3% проти 16,8%), порушення функції нирок (61,1% проти 16,8%) та розвитку ранніх рецидивів нефротичного синдрому (61,1% проти 25,0%)( $p < 0,05$ ). У стероїдорезистентних пацієнтів з нефротичним синдромом хронічного гломерулонефриту перебіг обтяжується за рахунок еритроцитурії (95,8% проти 50%)( $p < 0,05$ ).

Останнім часом активно вивчається значення моноцитарного хемотаксичного протеїну типу 1 (MCP-1) у розвитку нефропатій. Важливо, що підвищення гломерулярної експресії моноцитарного хемотаксичного протеїну типу 1 було виявлене при різних нефропатіях. Дослідження моноцитарного хемотаксичного протеїну типу 1 при патології нирок визначають його важливу роль у реакціях запалення і прогресуванні ренальної дисфункції, але кількість робіт дуже обмежена. Автором рецензованого дослідження вперше у дітей виявлено, що для пацієнтів з хронічним гломерулонефритом та активною герпесвірусною інфекцією характерне підвищення рівня моноцитарного хемотаксичного протеїну типу 1, який, як відомо, проявляє найбільш сильну хемотаксичну активність по відношенню до моноцитів і Т-лімфоцитів, забезпечує утворення аніону перекису водню (супероксид-аніону) та трансміграцію циркулюючих моноцитів у тканини, стимулює експресію

адгезивних молекул, а також відіграє ключову роль в індукції та прогресуванні фіброзу.

Важливо відзначити, що дисертантом визначено зниження рівня моноцитарного хемотаксичного протеїну типу 1 в сечі дітей, хворих на гломерулонефрит з герпесвірусною інфекцією в динаміці лікування. На цій підставі було зроблено висновок, що цей показник вказує на сприятливий прогноз захворювання, і, навпаки, його підвищення – на важкість подальшого перебігу.

Автором вперше виявлено, що у хворих на гломерулонефрит статистично значуще зростає рівень інгібітора секреторної лейкоцитарної протеази (SLPI), основна функція якої полягає в перешкодженні деструкції тканин при надмірній імунній відповіді, а також відіграє важливу роль в місцевій регуляції протеолітичної активності, оскільки при різних запальних станах у нирці порушується протеазо-антипротеазний баланс.

Що стосується рекомендацій щодо лікування, то автором доведено, що застосування у комплексі лікування противірусної терапії у пацієнтів, хворих на хронічний гломерулонефрит, еритроцитурією і герпесвірусною інфекцією достовірно знижує частоту епізодів макрогематурії, артеріальної гіпертензії та протеїнурії. Важливо, що за наявності у цих пацієнтів стероїдочутливості та супутньої герпесвірусної інфекції вказані терапевтичні заходи статистично значимо знижують кількість ранніх рецидивів захворювання. Особливо слід зазначити, що за наявності стероїдорезистентності і супутньої герпесвірусної інфекції застосування противірусної терапії призводить до зниження частоти тривалого набрякового синдрому, порушення функції нирок та зменшення частоти артеріальної гіпертензії.

Практична значущість результатів дослідження полягає в тому, що автором на основі виявлення ДНК вірусів в сечовому осаді хворих та визначення 4-кратного і більше (порівняно з нормою) рівня противірусних IgG

в сироватці крові можна діагностувати активну герпесвірусну інфекцію у пацієнтів, хворих на хронічний гломерулонефрит.

Було також встановлено, що визначення рівня моноцитарного хемотаксичного протеїну типу 1 в сечі дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит з супутньою герпесвірусною інфекцією є перспективним тестом для моніторингу активності запального процесу в нирках та оцінки ефективності противірусної терапії.

Досить важливо, що призначення противірусної терапії в комплексному лікуванні дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит з супутньою герпесвірусною інфекцією суттєво підвищує ефективність терапії.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Однак дисертант припустилася деяких неточностей. Зокрема, в роботі зустрічаються невдалі вирази (наприклад, «стероїдчутливість (стероїдрезистентність)» замість «стероїдочутливість (стероїдорезистентність» та інші).

На жаль, практично по всьому тексту дисертації автор використовує вираз «у дітей з гломерулонефритом», що за правилами української мови вказує на «гломерулонефрит» як синдром. Для опису гломерулонефриту як нозологічної форми необхідно використовувати вираз «у дітей, хворих на гломерулонефрит».

При ознайомленні з дисертаційною роботою І.В. Круглікової виникла необхідність уточнити, дізнатись думку автора та отримати відповідь на деякі запитання:

1. Цікаво дізнатися, якою є Ваша думка щодо високої частоти інфікування герпесвірусами дітей, хворих на гломерулонефрит, в чому причина і які механізми лежать в основі цього феномену?

2. Чи існують за даними літератури лабораторно-інструментальні критерії, які б дозволили з високим ступенем вірогідності прогнозувати формування стероїдорезистентності у дітей, хворих на гломерулонефрит, котрі інфіковані вірусами групи герпесу?

3. Якою є Ваша точка зору щодо використання таких понять як «гострий» та «хронічний» гломерулонефрит. Які критерії, на Ваш погляд, відображають ці стани і чи взагалі вони існують?

Основні результати дисертаційної роботи висвітлені в 11 друкованих працях, з яких 5 статей опубліковані в фахових наукових виданнях України, що внесені до міжнародних наукометричних баз, а також 6 робіт у вигляді тез наукових форумів, що є достатнім для висвітлення основних положень та висновків цієї наукової роботи. Крім того, був оформлений патент на корисну модель.

Результати дисертаційного дослідження викладені у виданому інформаційному листі «Удосконалення діагностики герпесвірусної інфекції у хворих на гломерулонефрит» (Київ, 2015).

Матеріали досліджень були викладені та широко обговорені на численних симпозіумах та науково-практичних конференціях.

Автореферат та друковані наукові праці повністю відображають основні положення та висновки дисертації.

**ВИСНОВОК.** Зміст дисертації дозволяє вважати, що робота виконана на високому методичному та науковому рівні з широким використанням сучасних методів клінічних та лабораторних методів досліджень, на великому фактичному матеріалі із застосуванням методів варіаційного аналізу, що дозволило дисертанту зробити обґрунтовані висновки. Рецензована дисертація є закінченою науково-дослідною роботою, в якій принципово по-новому розв'язуються проблеми терапії дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом, перебіг яких характеризується наявністю герпесвірусної інфекції.

Актуальність теми дослідження, методичний рівень, наукова новизна результатів роботи та їх практична значущість дозволяють вважати, що дисертаційна робота Круглікової Ірини Вадимівни «Перебіг хронічного гломерулонефриту у дітей з герпесвірусною інфекцією», яка виконана при

науковому керівництві доктора медичних наук, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, професора І.В. Багдасарової, відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія.

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

**В.Г. Майданник**

