

ВІДГУК

**офіційного опонента – доктора медичних наук Лавренчук Ольги
Василівни на дисертаційну роботу Буднік Тетяни Василівни
«Патогенетичне обґрунтування системи спостереження дітей
(діагностика, профілактика, лікування), хворих на інфекцію сечової
системи в умовах антибіотикорезистентності »**

**представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук до
спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»
за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія**

Актуальність теми

Актуальність обраної дисертантом теми не викликає сумніву. Інфекції сечової системи (ІСС) є найчастіше діагностованими бактеріальними інфекціями у дітей. ІСС уражують 3% дітей щорічно. Діагноз та лікування ІСС продовжують бути для клініцистів різноплановою проблемою із багатьма невідомими. Педіатричні ІСС призводять до більше ніж мільйона візитів до лікаря у США (0,7% усіх дитячих візитів до лікарів). Дослідження розповсюдженості ІСС продемонстрували, що існує гіпердіагностика з невиправданим і тривалим призначенням антибактеріальних препаратів і розвитку антибіотикорезистентності (АБР), що, безумовно, позначається на якості лікування наступних епізодів ІСС. Гіподіагностика з недооцінкою клініко-лабораторних показників, відсутністю чітких критеріїв топічної діагностики ІСС, обумовлює хронізацію запального процесу в нирках. Кількість загострень ІСС можуть бути пропущені при збиранні анамнезу та фізикальному дослідженні тому рішення проводити скринінг на ІСШ має збалансувати ризик непомічених інфекцій із ціною та незручностями скринінгу (J. J. Zorc et al., 2017).

Інтерпретація швидких діагностичних тестів та бактеріальної культури ускладнюється проблемами із контамінацією, хибно-позитивними результатами тестів, асимптомною колонізацією сечових шляхів непатогенним бактеріями. Лікування ПН ускладнюється розвитком резистентності антибактеріальних препаратів, які часто застосовуються. На сьогодні в Україні не ведеться мікробіологічний моніторинг АБР урологічних збудників, не вивчено механізму впливу факторів ризику на формування рекурентного перебігу ІСС у дітей, не існує даних щодо вивчення шляхів відновлення антибактеріальної чутливості збудників, не розроблено діагностичну тактику стратифікації пацієнта із підозрою на ІСС щодо призначення АБТ, не пропонується досліджень альтернативних засобів лікування ІСС за їх впливом на мікробіоценоз і альтернативної не антибактеріальної профілактики повторних епізодів ІСС у дітей.

Сучасні уявлення взаємодії організм-патоген потребують до пошуку нових терапевтичних підходів (С. Benito-Villalvilla et al., 2017; G. Eldridge et al., 2018; A. Wolfe et al., 2019). Можливість впливу на інтенсивність відповіді макроорганізму, а також на шляхи взаємодії макро- і мікроорганізму вважається на сучасному етапі найбільш перспективним напрямком у лікуванні та дуже важливі для профілактики повторних епізодів ІСС у дітей.

Все вищезазначене зумовило актуальність і медико-соціальне значення дослідження з підвищення ефективності діагностики, терапії та профілактики рекурентної ІСС у дітей в умовах АБР на основі вивчення факторів ризику, характеру й динаміки локальної резистентності уропатогенів, оцінки ефективності скринінгу пацієнта для відтермінованого призначення антибактеріальної терапії (АБТ) та шляхом розробки на цій основі системи спостереження хворих.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами та темами

Дисертаційна робота виконана у рамках науково – дослідницької роботи кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з

хронічною хворобою нирок» (номер державної реєстрації - 0114U002216, термін виконання 2013 - 2018 рр.) та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії» (номер державної реєстрації - 0119U101718, термін виконання 2019 - 2023 рр.), частиною яких є розроблена автором система спостереження дітей, хворих на ІСС в сучасних умовах АБР.

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 (2754 дітей з ІСС, які знаходились як на стаціонарному лікуванні в нефрологічному відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1, так і на амбулаторному спостереженні у відділенні проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» протягом 2009-2019 рр).

Використано широкий спектр сучасних лабораторних та бактеріологічних методів дослідження, які відповідають вимогам метрологічного контролю. Обраний автором напрямок наукового пошуку ґрунтується на підставі аналізу сучасного світового рівня розвитку нефрології та мікробіології, що дозволило визначити коло актуальних і невирішених питань та напрямки їх розв'язання. Були використані клініко-лабораторні, мікробіологічні, біохімічні, фізичні та інструментальні методи.

Під час аналітико-математичної обробки бази даних були використані параметричні та непараметричні статистичні методи. Для оцінки характеру розподілу досліджуваних кількісних показників у генеральній сукупності та перевірки нульової гіпотези H_0 користувалися тестом Шапіро–Уїлка W , якісних показників – тестом Пірсона χ^2 із поправкою Єйтса. Статистичні параметри кількісних значень було представлено у вигляді медіани (Me) та

міжквартильного діапазону. Якісні параметри вивчались у вигляді пропорцій із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ) їх розподілу. Для порівняння трьох незалежних груп за однією ознакою користувались критерієм Краскела–Уоліса. Для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою користувались критерієм Пірсона (χ^2), в т.ч. при оцінці ефективності одержуваної терапії.

Математична обробка даних проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus) та STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc.).

Наукова новизна

Вперше було вивчено захворюваність на рекурентну ІСС серед дітей, мешканців Київського регіону та м. Києва за останнє десятиріччя. Вперше в педіатричній практиці створено мультирегресійну модель персонального прогнозу рекурентної ІСС у дитини на підставі проведених однофакторного та багатфакторного аналізів. Вперше встановлено можливість відновлення антибактеріальної чутливості уропатогенів в результаті застосування полівалентної вакцинотерапії. Досліджено розповсюдженість АБР уропатогенів, структуру локальної чутливості *E. coli*, динаміку її резистентності за останнє десятиріччя, зроблено статистичний прогноз АБР на майбутнє. Опрацьовано тактику відтермінованого призначення АБТ дитині із підозрою на ІСС в амбулаторних умовах шляхом стратифікації пацієнта методом діпстік-тесту сечі на нітрити та лейкоцитарну естеразу під прикриттям стандартизованої фітотерапії. Обґрунтовано емпіричний вибір АБТ за даними локальної чутливості кишкової палички.

Практичне значення роботи

На підставі отриманих результатів роботи запропоновано до використання алгоритм діагностики ІСС із диференційованим підходом до діагностичних та лікувально – профілактичних заходів залежно від перебігу захворювання, віку дитини, топіки ураження урологічного тракту, персонального прогнозу ризику реінфекції.

Встановлено прогностичні коефіцієнти факторів ризику повторної ІСС у дітей з відокремленням основних та другорядних чинників. Для стратифікації пацієнта ≥ 3 -х років щодо відтермінування АБТ на амбулаторному етапі рекомендовано застосування діпстік-тесту сечі на визначення нітритів та лейкоцитарної естерази.

Визначена локальна чутливість E. coli, що обґрунтовує емпіричний вибір АБТ у лікуванні ІСС у дітей Київського регіону та м. Києва. Рекомендовано до використання шестикомпонентну урологічну вакцину дітям ≥ 7 років із рекурентною ІСС, як альтернативу антибіотику при відсутності ознак системної запальної реакції.

Запропоновано і впроваджено в практику удосконалений метод ідентифікації мікробного збудника в сечі методом MALDI-TOF із визначенням його антибактеріальної чутливості методом MIC90 для оцінки ефективності вакцинотерапії, вибору АБТ у разі рекурентного перебігу ІСС, що підтримано патентом України на корисну модель № u202002375 «Спосіб профілактики та лікування рекурентної інфекції сечової системи у дітей в умовах антибіотикорезистентності».

Запропоновано включення комбінованого фітоцитрату до комплексу терапії пацієнтів із поєднаною ІСС і мінеральним дизметаболізмом та його використання у цілях профілактики повторного епізоду ІСС.

Доведено ефективність застосування оптимізованої системи спостереження дітей, хворих на ІСС в умовах АБР, і впроваджено її на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги.

Оцінка змісту дисертації

Дисертація викладена на 247 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що включає 253 джерела (51 – кирилицею та 202 - латиною) і займає 27 сторінок.

Робота ілюстрована 34 таблицями і 22 рисунками, які займають 16с сторінок. Дисертація містить 2 додатки, які займають 8 сторінок.

У вступі обґрунтована актуальність проведеного дослідження, чітко сформульовані мета та завдання.

Огляд літератури має 30 сторінок, розподіляється на підрозділи, є змістовним, присвячений сучасним поглядам на етіологію, епідеміологію, фактори вірулентності та проблеми рекурентності ІСС у дітей. Визначення АБР та перспективні напрями на шляху управління ІСС у дітей, як вакциноterapia - альтернатива АБТ та стратегія у подоланні АБР. Огляд свідчить про вміння дисертанта глибоко аналізувати відомі положення та визначати питання, які потребують відповіді. Посилань на літературні джерела у тексті цілком достатньо.

У другому розділі наведена характеристика досліджуваних груп хворих з детальним описанням деяких методик. Діаграми та таблиці дають чітке уявлення про характеристику хворих дітей та про схеми їх обстеження та терапії. Використані дисертантом методи дослідження є сучасними та адекватними, повністю відповідають задачам проведеного дослідження. Приємно вразила ретельність описання алгоритму спостереження за дитиною із симптоматикою ІСС на амбулаторному етапі та клінічного спостереження за пацієнтами із поєднаною рекурентною ІСС та мінеральним дизметаболізмом. Рада відзначити дуже високий рівень та ретельність статистичної обробки результатів дослідження із застосуванням багатьох видів аналізу та статистичних критеріїв – наприклад, множинного покрокового лінійного регресійного аналізу, критеріїв χ^2 Пірсона. Дуже вдало, грамотно та вишукано використаний покроковий множинний лінійний регресійний аналіз і критерій χ^2 . Спеціальним розділом дослідження був однофакторний та багатфакторний аналізи факторів ризику рекурентної ІСС у дітей з застосуванням методу статистичного моделювання. Дуже гарно та докладно описане бактеріологічне, біохімічне та фізичне дослідження.

Обґрунтованими за змістом та логічно побудованими є розділи власних досліджень: фактори ризику реалізації ІСС у дітей та її рекурентного перебігу; результати вивчення мікробіологічного профілю ІСС у дітей київської області та м. Києва за останнє десятиріччя; оцінка ефективності застосування стандартизованого рослинного засобу у дітей з неускладненою ІСС на амбулаторному етапі та вакциноterapia, як альтернативна опція АБТ та її перспективи в управлінні АБР; застосування комбінованого фіто цитрату у комплексній терапії та профілактиці рекурентної ІСС у пацієнтів з супутнім мінеральним дизметаболізмом та представлення і патогенетичне обґрунтування діагностично-лікувальної системи спостереження за цією когортою хворих в умовах АБТ. В кінці кожного розділу власних досліджень дисертант вказує свої роботи за темою відповідного розділу та узагальнює результати розділу у вигляді резюме.

У розділі, присвяченому обговоренню отриманих результатів, автор проводить глибокий аналіз даних власних досліджень, узагальнюючи їх, порівнює їх із даними літератури, робить відповідні акценти. Слід зазначити спробу автора знайти пояснення усім отриманим результатам.

Висновки та практичні рекомендації відповідають завданням дослідження, логічно обґрунтовані, мають науково-практичне значення.

Дисертація написана логічно, вишуканою українською мовою, завдяки чому матеріал легко сприймається.

В опублікованих 30 наукових працях (18 статей - у фахових наукових виданнях України, які внесені до міжнародних наукометричних баз; 3 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science; 1 – в журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus; 8 – у фахових наукових виданнях України, що не внесені до міжнародних наукометричних баз. 16 одноосібних робіт, 1 патент України на корисну модель) цілком відбиті основні положення, результати і висновки роботи.

Пошукувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, вивчення наукової літератури, визначені методичні підходи, згідно з якими

виконані всі заплановані дослідження. Разом із консультантом визначено наукову мету і завдання дослідження. Особисто здобувачем проведено опрацювання сучасних діагностичних методів MALDI – TOF та MIC 90, розроблено та апробовано діагностично – лікувальну систему спостереження дітей, хворих на рекурентну ІСС. Дисертантом також проведено статистичну обробку, оцінку й узагальнення отриманих даних, обґрунтовано практичні рекомендації, проведено впровадження наукових розробок у роботу лікувально-профілактичних закладів України, оформлено матеріал дисертації.

Результати, отримані при виконанні дисертації, викладалися на двадцяти національних та шести міжнародних науково-практичних конференціях. Дисертація блискуче проілюстрована малюнками, схемами, діаграмами.

Під час рецензування роботи виникли деякі зауваження та запитання.

Зауваження:

1. Розшифрування скорочення має бути при першому згадуванні його в тексті дисертації, а потім скорочення має подаватися тільки у скороченому вигляді.
2. У вступі дисертаційної роботи мають бути тільки посилання, без прізвищ авторів.
3. Зустрічаються не зовсім українські вирази.
4. Узагальнення дещо дублює текст розділів, присвячених результатам власних досліджень, а іноді – і розділів про матеріали і методи дослідження або огляду літератури.

Питання:

1. Доцільність консультації гінеколога пацієнток з ІСС, і на якому етапі спостереження?
2. Чи є ризик виникнення АБР у дитини після першого курсу АБТ, чи є дані стосовно самостійного відновлення чутливості мікрофлори та у який термін?

3. Нейрогенний сечовий міхур у дітей і вакциноterapia: доцільність застосування та патогенетичні механізми впливу.

Проте наведені "косметичні" зауваження не впливають на науково-практичну значущість дисертаційної роботи і не знижують загальної позитивної оцінки роботи, хоча вимагають деякої корекції. Ще раз хочу підкреслити достатній об'єм роботи, дуже ретельну і навіть витончену статистичну обробку, невелику кількість друкарських помилок та продуманий дизайн дисертації.

Висновок

Дисертаційна робота Буднік Тетяни Василівни є вагомим закінченим твором із конкретно сформульованими метою, завданнями, чіткою методологічною постановкою їх вирішення, логічною побудовою обговорення, висновків та практичних рекомендацій, що витікають із результатів роботи. Робота Буднік Т. В. «Патогенетичне обґрунтування системи спостереження дітей (діагностика, профілактика, лікування), хворих на інфекцію сечової системи в умовах антибіотикорезистентності» містить вирішення однієї із важливих проблем педіатрії і нефрології - підвищити ефективність діагностики, терапії та профілактики рекурентної інфекції сечової системи у дітей в умовах антибіотикорезистентності шляхом розробки системи спостереження хворих на основі вивчення факторів ризику, характеру й динаміки локальної резистентності уропатогенів, оцінки ефективності скринінгу пацієнта для відтермінованого призначення антибіотикотерапії.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичною цінністю робота відповідає вимогам до докторських дисертацій, викладених у п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016), а її автор

заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Д. мед. н., ст. н. с.,

провідний науковий співробітник

відділу дитячої нефрології

ДУ "Інститут нефрології НАМН України"



О. В. Лавренчук