

ВІДГУК

офіційної опонентки на дисертаційну роботу

БУДНИК 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 за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальною проблемою сьогодення, в умовах екологічного навантаження антибактеріальними засобами усіх сфер життєдіяльності, є швидке формування й розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів, що не тільки ускладнює вибір терапії запального захворювання, а й стає прямою загрозою життю і здоров'ю людини.

Перед лікарем щодня постає питання доцільності проведення антибактеріальної терапії, адекватності вибору її режиму; концепція менеджменту інфекцій сечової системи постійно змінюється, тому аспект чутливості уропатогенів потребує динамічного вивчення і перегляду.

На сьогоднішній день, завдяки проведеним науковим дослідженням, найбільш перспективним напрямком у лікуванні інфекцій сечової системи (ІСС) вважається можливість впливу на інтенсивність відповіді макроорганізму, а також на шляхи взаємодії макро- і мікроорганізму. Досягнуто значного прогресу у вивченні інших стратегій лікування, альтернативних антибактеріальній терапії, проте ефективність протокольної терапії дітей з рекурентними ІСС залишається недостатньою. Саме тому, дисертаційна робота Будник Тетяни Василівни, метою якої є підвищення ефективності діагностики, терапії та профілактики рекурентної ІСС 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 антибактеріальної терапії є актуальною та своєчасною.

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 та обґрунтування оптимальної терапії» (номер державної реєстрації 0119U101718).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на спостереженні за 2754 дітьми віком від 0 до 18 років, хворих на ІСС в активну стадію захворювання та ті, що мали прояви урологічного розладу та знаходились на стаціонарному лікуванні або амбулаторному спостереженні.

Наукова новизна даної роботи полягає у розробленні мультирегресійної моделі персонального прогнозу рекурентної ІСС у дитини на підставі одно- і багатофакторних аналізів.

Авторкою вперше було вивчено захворюваність на інтеркурентну ІСС серед дітей, мешканців Київського регіону та м. Києва за останнє десятиріччя; досліджено розповсюдженість антибіотикорезистентності уропатогенів, структуру локальної чутливості *E. Coli*, зроблено статистичний прогноз антибіотикорезистентності на майбутнє.

Вперше, завдяки поглибленому комплексному клініко-лабораторному дослідженню, встановлено можливість відновлення антибактеріальної чутливості уропатогенів у результаті застосування полівалентної вакцинотерапії. Дисертанткою доведено діагностичну цінність швидкої та високоточної ідентифікації збудників методом мас-спектрометрії MALDI-TOF з визначенням антибактеріальної чутливості, що автору дало змогу визначити критерій ефективності вакцинотерапії та оптимального вибору антибактеріальної терапії. Проаналізовано та доведено ефективність

комбінованого фітоцитратного комплексу у дітей з ІСС на тлі мінерального дисметаболізму.

Практична значимість роботи полягає у розробленому та запропонованому автором алгоритмі діагностики ІСС із диференційованим підходом до діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Дисертанткою доведена ефективність розрахунку прогностичних коефіцієнтів факторів ризику повторних епізодів ІСС у дітей.

Авторкою проведена оцінка застосування шестикомпонентної урологічної вакцини дітям старше 7 років із рекурентною ІСС з контролем ефективності на протязі року та комбінованого фітоцитратного комплексу пацієнтам з поєднаною ІСС та мінеральним дисметаболізмом.

Надзвичайно важливим для практичної охорони здоров'я є запропоноване дисертанткою застосування оптимізованої системи спостереження дітей, хворих на ІСС в умовах антибіотикорезистентності і впровадженню її на первинному і вторинному рівнях надання медичної допомоги.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність дитячих лікувальних закладів дитячої міської клінічної лікарні №1 м. Києва, ОХМАТДИТ м. Києва, дитячої міської лікарні №2 м. Миколаєва, дитячої міської лікарні №5 м. Запоріжжя, Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання дитячої обласної клінічної лікарні м. Херсона, дитячої обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська, приватного медичного центру «Доктор Царук» м. Івано-Франківська, Західноукраїнського спеціалізованого дитячого міського центру м. Львову, дитячої міської поліклініки №6 м. Одеси.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційного дослідження включені до навчального процесу на кафедрі нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедрі педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету.

Оцінка змісту роботи та її завершеності. Дисертаційна робота побудовано традиційно, вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, восьми розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, двох додатків та списку використаних джерел, що включає 253 джерела (із них 202 – латиною). Текст дисертації ілюстровано 34 таблицями та 22 рисунками, які займають 16 сторінок.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних та іноземних джерел, переважно останніх 5-7 років. В даному розділі дисертанткою викладено сучасний погляд на питання ІСС у дітей та її рекурентний перебіг. Особливої уваги на сьогоднішній день заслуговує частота рекурентних інфекцій сечової системи у дітей, яка складає до 50%. Належна діагностика і своєчасне лікування хворих вкрай важливі, адже управління хронізацією та прогнозом захворювання направлено не лише на лікування гострого епізоду ІСС, а й встановлення етіології захворювання, виявлення факторів ризику, сприяючих рецидивам та реінфекції.

Багатьма науковими дослідженнями доведено, що в умовах катастрофічного росту частоти антибіотикорезистентності, емпіричний вибір антибактеріальної терапії стає дедалі складним, через відсутність централізованого моніторингу чутливості уропатогенів в Україні та взагалі сам факт призначення антибіотика не завжди є клінічно виправданим.

Авторкою окремо акцентовано увагу на можливості стандартизованої фітотерапії, яка може стати альтернативою антибіотикам на етапі амбулаторної ІСС. В даному розділі дисертантка також детально висвітлює сучасні підходи до вакцинотерапії, як альтернативі антибактеріальній терапії в стратегії подолання антибіотикорезистентності, зауважуючи при цьому, що замість боротьби з мікроорганізмами, раціональніше впливати на локальну запальну реакцію організму, зберігаючи при цьому захисну мікробіоту.

Окремим підрозділом дисертанткою висвітлено питання важливості корекції супутніх станів у пацієнтів із рекурентною ІСС на прикладі мінерального дизметаболізму.

При написанні розділу авторкою був проведений детальний аналіз наукової літератури та акцентована увага на невирішених питаннях у вивченні даної проблеми. В огляді літератури дисертантка показала глибоке розуміння методів діагностики, патогенетичного обґрунтування підходів до терапії дітей з рекурентними ІСС та висвітлила недосконалість сучасних лікувально-профілактичних заходів.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертантка наводить відомості про загальну кількість обстежених хворих, сучасні діагностичні критерії верифікації ІСС у дітей, характеризує застосовані при обстеженні хворих основні клініко-анамнестичні, лабораторні, фізичні, інструментальні, спеціальні, аналітико-статистичні методи обстеження. Особливої уваги заслуговує метод мас-спектрометрія, за новітньою технологією MALDI-TOF для ідентифікації мікроорганізмів та визначення їх чутливості методом MIC 90.

Дисертанткою наведена детальна інформація щодо характеристики терапевтичних схем, які застосовувались дітям з рекурентною ІСС, що отримували стандартизований фітопрепарат, фітоцитратний комплекс та урологічну полівалентну вакцину.

На нашу думку, в даному розділі було б доцільно представити ефекти терапевтичної дії компонентів фітопрепаратів, які застосовувалися.

Для статистичної обробки результатів використані сучасні статистичні пакети. Застосовані методи параметричної та непараметричної статистики. Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів з визначенням 95% довірчого інтервалу. Для оцінки характеру розподілу досліджуваних кількісних показників використовували тест Шапіро-Уїлка W та тест Пірсона. Заслуговує позитивної оцінки обрані дисертанткою інформативні статистичні методи однофакторного і багатфакторного

аналізу предикторів ризику рекурентної ІСС у дітей та метод статистичного моделювання. Всі обрані методи адекватні меті та завданням дисертаційної роботи.

У 3 розділі наводяться власні дані щодо прогностичного значення статі та віку дитини в реалізації та формуванні характеру перебігу ІСС. Дисертанткою проаналізовані вікові і статеві особливості груп обстежених дітей і встановлено вплив на ймовірність та відносний ризик ІСС. В даному розділі дисертантка провела комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентних ІСС, що дозволить також взяти під контроль різнобічні ризики реалізації хронічного перебігу патології. Отримані результати дослідження перекликаються із чисельними даними літературних джерел щодо провідної ролі у реалізації рецидивів ІСС вроджених аномалій органів сечової системи, уретерогідронефрозу, міхурово-сечовідного рефлюксу у дитини.

На наш погляд, коректним є вивчення фактору ризику «наявність гельмінтозів в анамнезі», адже критерій «відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.» дає розуміння щодо наявності інвазії в усіх дітей, що входили до груп спостереження.

4 розділ «Результати вивчення мікробіологічного портрету ІСС у дітей Київської області та м. Києва за останнє десятиріччя (2009-2019рр.)» присвячений вивченню розповсюдженості антибактеріальної резистентності урологічних штамів у дітей з ІСС.

Здобувачка приводить дані, які заслуговують уваги – кожна друга дитина з ІСС мала антибіотикорезистентність, а полірезистентність до 2-х і більше антибактеріальних препаратів зафіксована у кожній 3-4 дитини; встановлено, що резистентні штами патогенів однаково часто було реєстровано у дітей вікових категорій 1-3 роки та 4-6 років. Також достатньо серйозними результатами дослідження виглядають дані математичного прогнозу щодо катастрофічного зросту резистентних штамів E.Coli: 70% за останні 10 років і прогнозу поширеності на наступні 15 років до 100%. В

аспекті антибіотикорезистентності постає проблематика емпіричного призначення антибактеріального лікування ІСС у дітей, адже за останні 5 років загальна стійкість патогенної мікрофлори до цефтазидиму склала $22,6 \pm 11,44$, для ципрофлоксацину – $17,0 \pm 13,64$. Встановлено високий рівень чутливості і відносно повільний темп формування загальної резистентності для представника нітрофуранових – фуразидину К.

Дані наглядно демонструють, наскільки важливе і актуальне проведене дисертаційне дослідження, як і розробка тактики щодо запобігання антибіотикорезистентності на загальнодержавному рівні.

Залишаються питання щодо питомої ваги внутрішньоклітинних етіологічних чинників серед спостережених з рекурентними ІСС

У 5 розділі «Оцінка ефективності застосування стандартизованого рослинного засобу у дітей із неускладненою ІСС на амбулаторному етапі» здобувачка проводить спосіб стратифікації пацієнта із підозрою на ІСС для терапії без антибактеріального режиму. Згідно отриманих результатів, дисертанткою запропонований алгоритм спостереження пацієнта із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі. Тактика ведення пацієнта базується на додаткових показниках дипстик-тесту, показників нітрітного тесту та лейкоцитарної естерази.

Одержані дисертанткою результати оцінки зазначених показників визначили тактику щодо обґрунтованого призначення антибактеріальної терапії лише 12% хворим в першу добу звернення, а 88% хворим достатньо було призначення стандартизованого фітопрепарату. На третю добу спостереження 18% пацієнтів отримували антибактеріальну терапію (за результатами клінічного і лабораторного моніторингу) і 72% продовжували приймати фітопрепарат.

На думку авторки, застосування тактики відтермінованого призначення антибактеріальної терапії на амбулаторному етапі набуло успіху ефективності і безпеки при умові проведення скринінгової діагностики аналізу сечі дипстик-тесту. Здобувачка також звертає увагу на можливість

застосування стандартизованої фітотерапії у якості альтернативного амбулаторного заходу для більшості пацієнтів із урологічною симптоматикою (без ознак системного запалення) після скринінгової діагностики аналізу сечі. Цікаві результати отримані дисертантом в ході спостереження щодо лише у 9% пацієнтів після курсу стандартизованої фітотерапії мали повторний епізод ІСС наприкінці 3-го місяця спостереження. Таким чином, правильна верифікація діагнозу – це своєчасне адекватне лікування захворювання.

Достатньо спірним є термін «клінічне і клініко-лабораторне одужання» (яке дисертантка визначала на 7-добу прийому фітопрепарату). З нашої точки зору, зазначена динаміка стосується нормалізації клініко-лабораторних показників, адже більшість зі спостережених пацієнтів (74%) мали коморбідні стани з боку органів сечової системи.

6 розділ «Урологічна вакцинотерапія, як альтернативна опція антибактеріальній терапії та її перспективи в управлінні антибіотикорезистентністю» здобувачка присвятила оцінці клініко-лабораторної ефективності вакцинотерапії в лікуванні рекурентної ІСС у дітей. Сутність даного розділу полягає у проведенні поглибленого дослідження по вивченню змін спектру мікробних агентів у сечі внаслідок вакцинотерапії у групах порівняння. Отримані результати показали, що в результаті проведеної терапії була відмічена перебудова спектру мікробних збудників за результатами бактеріального аналізу сечі методом MALDI-TOF. Моніторинг антибіотикорезистентності авторка проводила у трьох групах дітей: ті, які отримували урологічну вакцину; група, яка отримувала вакцину + антибіотик і діти, яким призначалась тільки антибактеріальна терапія. Цікаві висновки отримані дисертанткою в ході дослідження, що стосувалися регресу антибіотикорезистентності і відновленням чутливості уропатогенів до антибіотиків внаслідок застосування полівалентної урологічної вакцини тривалими циклами від 6 місяців, що є досить важливим для педіатричної практики. Представлені здобувачкою два клінічних випадка демонструють

позитивну динаміку щодо ефективності застосування урологічної вакцинотерапії у дітей з рекурентною ІСС. Важливі статистичні дані свідчать про зниження ризику реінфекції сечової системи у 20,5 разів після 3-х циклів проведеної вакцинотерапії.

Отримані результати мають безумовно велику наукову цінність та наглядно показують необхідність пошуку нових шляхів патогенетичної терапії рекурентних ІСС у дітей.

Було б доцільним, в даному розділі, представити конкретні патогенетичні механізми відновлення чутливості уропатогенів під впливом урологічної вакцинації. На нашу думку, також доцільно представити механізм диференційованого підходу авторки щодо вибору критерію для корекції антибіотик+вакцинотерапія чи монотерапія урологічною вакциною у дітей з рекурентною ІСС.

На нашу думку, слід конкретизувати висновок щодо ефективності терапії у різних групах спостереження. Не досить коректним є термін «бактеріологічне одужання пацієнта».

7 розділ «Комбінований фітоцитрат у комплексній терапії та профілактиці рекурентної ІСС у дітей із супутнім мінеральним дисметаболізмом» присвячений вивченню клініко-лабораторній ефективності комбінованого фітоцитратного комплексу в терапії рекурентної ІСС у дітей із проявами мінерального розладу. Дисертантом також досліджена важливість корекції мінерального розладу в профілактиці повторних епізодів ІСС у дітей з позиції режиму та тривалості терапії. Встановлено покращення показників мінерального обміну у 82% хворих з рекурентним перебігом ІСС, що сприяло профілактиці повторних епізодів ІСС, що дозволяє рекомендувати зазначений підхід до терапії і має важливий аспект щодо застосування у практичній медицині.

В розділі відсутні дані і залишається незрозумілим динаміка показників мінерального дисметаболізму у 21,1% дітей, що мали фосфатурію на тлі корекції фітоцитратним комплексом.

У 8 розділі «Діагностично-лікувальна система спостереження дітей, хворих на рекурентну ІСС в умовах антибіотикорезистентності та її патогенетичне обґрунтування» авторка демонструє створений в ході роботи алгоритм спостереження дітей залежно від віку, епізоду захворювання, топічного діагнозу ІСС.

Дисертантка, шляхом аналізу, розробила та дослідила систему спостереження за дітьми з ІСС, в основу якої покладено діагностичний контроль та терапевтичний вплив на різні ланки патогенезу інфекційного процесу в органах сечової системи. Застосування удосконаленої діагностично-лікувальної системи спостереження за дітьми з рекурентними ІСС є важливою, насамперед, для первинної ланки амбулаторної служби, адже подібного протоколу спостереження в Україні не існує.

Недоліком даного розділу, на наш погляд є відсутність даних про тривалість апробованої системи та результати щодо частоти епізодів рекурентних ІСС, що б дало можливість більш наглядно продемонструвати ефективність запропонованої системи спостереження.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить глибокий аналіз власних досліджень та теоретично обґрунтовує підхід до своєчасної діагностики, профілактики та лікування інтеркурентних ІСС у дітей. На наш погляд, автору не слід детально повторювати вище викладені результати, які представлені в попередніх розділах, а більше уваги слід приділити критичному, полемічному осмисленню взаємовідношень результатів власних досліджень в порівнянні з даними інших авторів, викладених у наукових джерелах.

Всі розділи викладені логічно, конкретно, узгоджуються з поставленими завданнями, супроводжуються осмисленим аналізом.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані грамотно та відповідають отриманим під час дисертаційного дослідження результатам.

За темою дисертації опубліковано 30 наукових праць, з яких 18 – у провідних наукових фахових виданнях України, які внесено до міжнародних

наукометричних баз, 3 - в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science; 17 робіт опубліковано автором одноосібно. За матеріалами дисертації видано 2 методичні рекомендації та 3 інформаційний листи, видано патент України на корисну модель.

Недоліки, зауваження і побажання. Принципових зауважень до мети, поставлених завдань, підходів до їх реалізації, змісту та інтерпретації досліджень, проведених у рецензованій дисертаційній роботі, немає. Відмічені вище зауваження не мають принципового характеру і не знижують цінності даного дослідження, отриманих результатів та зроблених автором узагальнень.

У процесі ознайомлення із дисертаційною роботою виникло ряд запитань:

1. Які альтернативи антибіотикотерапії Ви можете запропонувати дітям до 7 років, яким не можливо застосовувати урологічну вакцинотерапію?
2. Яка специфічність та чутливість запропонованого Вами діагностично-лікувального алгоритму у дітей з інфекцією сечової системи?
3. Наскільки можливо, на Вашу думку, екстраполовати дані, одержані в ході дослідження по антибіотикорезистентності у дітей з рецидивуючою ІСС в м.Києві на інші регіони України?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Будник Тетяни Василівни «Патогенетичне обґрунтування системи спостереження дітей (діагностика, профілактика, лікування), хворих на інфекцію сечової системи в умовах антибіотикорезистентності» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем організації досліджень, науковою новизною, практичною значимістю, а також висновками, що випливають із змісту роботи, є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею, яка вирішує важливу проблему сучасної педіатрії – підвищення ефективності діагностичних і

самостійною кваліфікованою науковою працею, яка вирішує важливу проблему сучасної педіатрії – підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентною інфекцією сечової системи в умовах антибіотикорезистентності.

Дисертація Будник Тетяни Василівни «Патогенетичне обґрунтування системи спостереження дітей (діагностика, профілактика, лікування), хворих на інфекцію сечової системи в умовах антибіотикорезистентності» повністю відповідає сучасним вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а саме п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Завідувачка кафедрою педіатрії №2

Української медичної стоматологічної академії,

доктор медичних наук, професор



Т.О. КРЮЧКО

Підпис доктора медичних наук, професора Т.О.Крючко, засвідчую.

Вчений секретар

доцент



В.Л. ФІЛАТОВА