

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача відділом нефрології ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» Топчія Івана Івановича на дисертаційну роботу очного аспіранта кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України Чуб Ольги Ігорівни на тему «Оптимізація антибіотико-терапії хворих на хронічний пієлонефрит, що поєднується із цукровим діабетом 2 типу, шляхом оцінки плазмід-індукованої резистентності», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми.

Хронічний пієлонефрит (ХП) в структурі причин хронічної хвороби нирок (ХХН), за даними офіційного реєстру хворих з ХХН в Україні, займає провідну позицію, а інфекції сечової системи (ІСС) є найбільш поширеною групою інфекційних захворювань у світі. ІСС є також однією з найбільш значущих проблем у хворих із цукровим діабетом (ЦД) - на тлі ЦД ХП діагностується практично у кожного четвертого хворого, що у 2-3 рази частіше, ніж в загальній популяції. Крім того, у пацієнтів із цукровим діабетом ХП в більшості випадків протікає безсимптомно, що може призвести до серйозного пошкодження нирок з розвитком ниркової недостатності.

Проблема лікування таких хворих залишається однією з найактуальніших у сучасній терапії: не дивлячись на розвиток і впровадження в практику нових медичних технологій, досягнень фармації та біотехнології, що дозволяє лікареві застосовувати більш активні заходи при лікуванні захворювань нирок, запобігти прогресуванню хронічної хвороби нирок та передчасній інвалідизації й загибелі хворих у молодому працездатному віці можливо далеко не завжди. Тому пошук нових

підходів, нових рішень цієї проблеми є перспективним, нагальним і важливим як для теоретичної, так і для практичної медицини. Тривалий субклінічний перебіг ХП заважає ранній діагностиці, а подальше прогресування захворювання призводить до хронічної ниркової недостатності. Показники захворюваності на цукровий діабет щорічно зростають. На сьогоднішній день не викликає сумніву той факт, що поєднання цукрового діабету з нирковою патологією характеризується несприятливим прогнозом та раннім виникненням ускладнень. Завдяки розвитку полімікробної резистентності, лікування хворих на ІСС становить достатньо складне завдання при виборі антибактеріального препарату.

Разом з тим механізми резистентності, що пов'язані з перенесенням генів стійкості між бактеріями мобільними ДНК-плазмідами, вивчено недостатньо. У цьому зв'язку дослідження впливу плазмід-індукованих генних механізмів антибіотико-резистентності на клінічну та бактеріологічну ефективність терапії, оптимізація методів диференційованого призначення антибіотиків у хворих на хронічний пієлонефрит, що поєднується з цукровим діабетом 2 типу є актуальним і своєчасним як з патофізіологічної, так і з клінічної точки зору.

Зв'язок теми дослідження з планом наукових робіт

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Роль плазмід-індукованих механізмів у формуванні антибіотикорезистентності у хворих на хронічний пієлонефрит, який поєднується із цукровим діабетом 2 типу» (№ держреєстрації 0115U001231). Здобувач виконувала набір хворих, аналіз джерел літератури, статистичну обробку даних.

Ступень обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Було обстежено 105 хворих на хронічний пієлонефрит, з яких 73 – із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Діагноз ХП верифікували згідно діючих рекомендацій адаптованої клінічної настанови з кращої діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи

Української асоціації нефрологів (2012р.). Визначення типу, ступеня тяжкості, стану компенсації, наявності хронічних ускладнень цукрового діабету проводилося згідно рекомендацій Асоціації ендокринологів України (2012 р.). Стадію ХХН визначали по рівню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКD-EPI (KDIGO 2012) . Методи дослідження плазмід-індукованих механізмів резистентності полягали в діагностиці генів blaTEM, blaSHV і blaCTX-M, що кодують вироблення βЛРС та генів QnrA, AAC(6')-Ib-cr та QepA, що опосередковують стійкість до фторхінолонів, проводились методом полімеразної ланцюжкової реакції (ПЛР). ПЛР проводили за стандартною схемою за допомогою програмованого термоциклера «Терцик-2» фірми ДНК-технологія (ARNFINN SUNDSFJORD, 2004). Дослідження імунологічних маркерів системного запалення (ІЛ-6, ІgА, ІgG, ІgМ) проводилося методом імуноферментного аналізу

Лікування хворих на ХП проводилось згідно рекомендацій адаптованої клінічної настанови з кращої діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи Української асоціації нефрологів. Обсяг клінічних досліджень і обрані методи в цілому адекватні поставленим меті та завданням роботи. Методи дослідження, що використовували в ході виконання дисертації, достатньо інформативні і повністю відповідають вимогам сучасної медичної науки. Статистичні методи проводили за допомогою пакету статистичних програм Statistica 6.0., що включали параметричні (блок базових статистик), оцінку значимостей відмінностей середніх проводили за допомогою ANOVA та непараметричні (Хі квадрат (при необхідності з поправкою Йеті), критерій Фішера).

Наукова новизна

Робота є цілісним за задумом та комплексним за методами виконання науковим дослідженням. Аналіз результатів роботи дав змогу автору сформулювати ряд положень, які мають наукову новизну та характеризують оригінальність дослідження. Уперше проведено наукове

обґрунтування визначення плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих із поєднанням ХП і ЦД 2 типу з метою підвищення ефективності емпіричної антибіотико-терапії.

Встановлено, що наявність плазмід-індукованих механізмів резистентності серед хворих на ХП і супутній ЦД 2 типу, становить 31,5%. У пацієнтів із ХП без діабету – виявлення складає 25%.

Доведено, що у пацієнтів із наявністю ХХН III та IV стадій; артеріальною гіпертензією; епізодами перенесеного простатиту або циститу в анамнезі, частота виявлення плазмідних генів резистентності достовірно вища. Крім того визначені фактори, достовірно пов'язані з виявленням плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих із поєднаним перебігом ХП і ЦД 2 типу: факт стаціонарного лікування упродовж останнього року, прийом β-лактамів та фторхінолонів з різних причин у поточному році, уточнено віковий діапазон (старше 55 років).

Встановлені взаємозв'язки чутливості/резистентності *in vitro* до АБП з наявністю різних типів плазмідних генів стійкості. Встановлено, що резистентність *in vitro* до амінопеніцилінів, цефалоспоринів та фторхінолонів була достовірно пов'язана з наявністю в уропатогенних штаммах плазмідних βЛРС типів blaCTX-M, blaTEM, blaSHV та генів резистентності до фторхінолонів – QnrA, AAC(6)-Ib-cr, QepA. Резистентність до аміноглікозидів була достовірно пов'язана з виявленням генів blaCTX-M, QnrA та QepA.

Визначено клінічну та бактеріологічну ефективність АБТ у хворих з виявленими плазмідними механізмами резистентності. Виявлено більш повільний регрес клінічних симптомів у хворих з плазмідними генами резистентності в динаміці лікування, та відсутність повної ерадикації збудника на тлі АБТ, що було передумовою для подовження термінів лікування та, в деяких випадках, заміни АБП.

Наукова новизна підтверджена державним патентом України на корисну модель «Спосіб диференційного підбору антибактеріальної терапії

для лікування хворих на хронічний пієлонефрит» №91242 заявл. 03.02.2014; опубл. 25.06.2014, Бюл. №12.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані наукові дані будуть мати практичне застосування при розробці алгоритму диференційованого підходу до лікування. Перспективним вдосконаленням діагностики може бути обґрунтування доцільності вводу додаткових методик в програму обстеження хворих з поєднанням ХП та цукрового діабету 2 типу.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність терапевтичного відділення з нефрологічними ліжками № 1 Харківської міської лікарні швидкої та невідкладної допомоги проф. О.І. Мещанінова; терапевтичного відділення КЗОЗ РТМО Дергачівська центральна районна лікарня; Харківська міська лікарня №1. Отримані результати використовують у навчальному процесі кафедри терапії та нефрології ХМАПО.

Побудова та зміст дисертації

Дисертація побудована за традиційною схемою, та включає: вступ та 8 розділів, з яких 6 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях

Основні положення дисертаційної роботи представлені у фахових виданнях, оприлюднені на науково-практичних конференцій, впроваджені в практику лікувальних закладів. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові роботи, з яких 10 статей: 6 - у фахових виданнях, рекомендованих МОН України; 4 - закордонні публікації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Аналіз представленої дисертації виявив: дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено

достатньою кількістю спостережень; обґрунтованість вибору груп спостереження та порівняння; сучасні біохімічні та інструментальні методи дослідження, які дозволили отримати дані, вірогідність яких доведена достатнім статистичним аналізом отриманих показників; вирішені поставлені дисертантом задачі, з яких автор логічно зробив завершені висновки, що підкреслюють всі її основні положення.

Оформлення дисертації відповідає вимогам ДАК МОН молоді та спорту України щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту.

У процесі вивчення роботи принципів недоліків не виявлено. Розділ огляду літератури, присвячений механізмам розвитку резистентності до антибіотиків дещо перевантажений специфічними термінами з мікробіології та переліком багатьох внутрішньоклітинних реакцій. У розділі «Матеріали та методи» занадто детально описано стандартні методики ідентифікації плазмід-індукованих генних механізмів резистентності та імуноферментного аналізу. Зустрічаються орфографічні помилки, які необхідно виправити, проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

В процесі рецензування виникли наступні питання:

- 1). Чи були у хворих чоловіків без цукрового діабету епізоди з затримкою виділення сечі?
- 2). Чому, на Ваш погляд, поширеність антибіотико-резистентності у хворих на діабет вища (31,5%), ніж у хворих без діабету (25%) ?

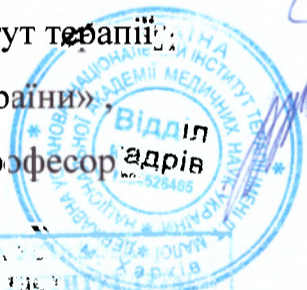
Висновок

Дисертаційна робота Чуб Ольги Ігорівни на тему «Оптимізація антибіотико-терапії хворих на хронічний пієлонефрит, що поєднується із цукровим діабетом 2 типу, шляхом оцінки плазмід-індукованої резистентності» є закінченим науковим дослідженням у якому досягнуто вирішення актуальної задачі сучасної терапії щодо оптимізації лікування хворих із

хронічним пієлонефритом у поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення плазмід-індукованих механізмів резистентності.

Актуальність обраної теми, наукова новизна, практична значимість, обсяг проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів та вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – «внутрішні хвороби» і може бути рекомендована до розгляду спеціалізованою вченою радою при Харківському національному медичному університеті.

Офіційний опонент,
завідувач відділом нефрології,
ДУ «Національний інститут терапії
ім. Л.Т. Малої НАМН України»,
доктор медичних наук, професор



Топчій Іван Іванович

