

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, проректора з
наукової роботи Запорізької медичної академії післядипломної**

освіти.Фуштей Івана Михайловича

на дисертаційну роботу Чуб Ольги Ігорівни

**“Оптимізація антибіотико-терапії хворих на хронічний пієлонефрит,
що поєднується із цукровим діабетом 2 типу, шляхом оцінки нлазмід-
індукованої резистентності”, яка подана на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішніхвороби**

Актуальність теми.

Інфекції сечової системи, в структурі яких хронічний пієлонефрит (ХП), за даними епідеміологічних досліджень займає до 90% займають провідне місце серед інфекційних уражень. Одним з найбільш значущих факторів ризику розвитку хронічного пієлонефриту є цукровий діабет, який створює передумови для бактеріальної колонізації сечової системи. Так, за даними когортних досліджень у хворих з цукровим діабетом хронічний пієлонефрит діагностується у кожного четвертого хворого, що у 3 рази частіше, ніж в загальній популяції. Найбільш загрозливим ускладненням хронічного пієлонефриту є розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН). Згідно офіційного Реєстру хворих з ХХН в Україні за 2012 рік хронічний пієлонефрит займає лідируючу позицію як причина термінальної хвороби нирок.

Ефективність антибактеріальної терапії хронічного пієлонефриту значно знизилась в світі за останні 5 років, особливо у хворих з супутнім цукровим діабетом. Значною мірою це зумовлено формуванням стійкості до антибактеріальних препаратів (АБП). Так, за даними The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), в більшості

Європейських країн, кількість штамів *Escherichia coli* зі зниженою чутливістю до більшості антибактеріальних препаратів щороку збільшується. Найбільш потужним фактором розвитку резистентності до антибактеріальних препаратів в останні роки є швидке поширення генів резистентності за допомогою плазмід. У зв'язку з тим, що мобільні плазміди являють собою дрібні генетичні елементи у вигляді зв'язаних у кільце ниток ДНК, вони здатні переносити від одного до декількох генів резистентності не тільки серед бактерій одного виду, але і мікроорганізмів різних видів, що призводить до зростання резистентності бактерій, які до останнього часу не мали механізмів її формування.

Отже, проблема подолання антибіотико-резистентності у хворих з хронічним пієлонефритом в поєднанні з цукровим діабетом є безумовно актуальним завданням сучасної терапевтичної науки і медичної спільноти. Проте, незважаючи на зростання проблеми антибіотико-резистентності у хворих із ХП, що протікає на тлі ЦД 2 типу, маловивченою залишається резистентність, що пов'язана з плазмід-індукованим трансфером генів стійкості.

В дисертаційній роботі Чуб Ольги Ігорівни вирішена актуальна проблема сучасної терапевтичної науки, а саме, дослідження експресії плазмід-індукованих генних механізмів резистентності у хворих із поєднаним перебігом ХП і ЦД 2 типу, що дозволяє поглибити розуміння механізмів формування резистентності й підійти з нової позиції до підвищення ефективності антибактеріальної терапії (АБТ).

Зважаючи на це, дисертаційна робота Чуб О.І., яка присвячена підвищенню ефективності терапії хворих на хронічний пієлонефрит із супутнім цукровим діабетом 2 типу, на підставі вивчення та розробки методів подолання генних механізмів антибіотико-резистентності індукованих плазмідами – є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дане дослідження здійснено в межах 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).

Ступінь обґрунтованості й достовірність основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертаційна робота, що подана до розгляду є науковим дослідженням, яке вирішує завдання сучасної терапії щодо оптимізації лікування хворих із хронічним пієлонефритом у поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення плазмід-індукованих механізмів резистентності. Аналіз літературних наукових даних проведено з урахуванням найбільш інформативних публікацій останніх років. Принципи відбору осіб до участі у дослідженні відповідають запланованому дизайну. Кількість хворих, що підлягали обстеженню, достатня для отримання результатів, які вважаються вірогідними за умов перевірки відповідними статистичними процедурами. Методи дослідження відповідають сучасним стандартам, які застосовуються в науковій і клінічній практиці, меті і задачам, що потребували вирішення. Результати, що були отримані під час дослідження оброблені з використанням адекватних методів статистичного аналізу. Все вищевикладене дає підставу вважати, що дисертаційна робота виконана на високому методологічному рівні, що підтверджує ступінь обґрунтованості і достовірності кожного з отриманих положень.

Наукова новизна.

В дисертаційній роботі вперше проведено вивчення наявності плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих із ХП та супутнім ЦД 2 типу; визначення впливу плазмід-індукованих механізмів резистентності на

клінічну і бактеріологічну ефективність антибіотико-терапії хворих із поєднаним перебігом ХП і ЦД 2 типу; встановлення взаємозв'язків чутливості/резистентності *in vitro* наявністю плазмідних генів стійкості.

Отримані нові відомості стосовно факторів, що можуть бути пов'язані з виявленням плазмідних генів резистентності у хворих ХП, що перебігає на тлі ЦД 2 типу. Автор в даному дослідженні довела, 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, були 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).

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 роботи.

Наслідками проведеного дослідження стали результати, які окрім теоретичного, мають суттєве практичне значення. Зокрема, на підставі власних даних, автором була підтверджена цінність визначення плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих на ХП і супутній ЦД 2

типу. Розроблений алгоритм діагностики плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих на ХП і супутній ЦД 2 типу дозволяє відокремити основні категорії пацієнтів, яким доцільно в план обстеження включати дослідження експресії плазмідних генів стійкості, що у свою чергу сприяє поліпшенню діагностики антибіотико-резистентності та може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я.

В дослідженні доведено вплив плазмід-індукованих механізмів резистентності на клінічну та бактеріологічну ефективність АБТ у хворих із поєднаним перебігом ХП і ЦД 2 типу та визначені найбільш ефективні антибактеріальні препарати у бактерій з резистентністю *in vitro* на підставі дослідження вмісту різних типів плазмідних β ЛРС та генів резистентності до фторхінолонів. Зокрема встановлено, що найбільшу інгібуючу активність проти β ЛРС-продукуючих мікроорганізмів проявили меропенем, фосфоміцин, нітроксолін. Також високу активність проти штамів з геном *bla*CTX-M проявили ко-тримоксазол; проти штамів з геном *bla*TEM – амікацин, цефіпім та гентаміцин; проти штамів з геном *bla*SHV – амікацин та цефтріаксон. Найбільшу інгібуючу активність проти штамів з генами стійкості до фторхінолонів проявили меропенем, фосфоміцин, ко-тримоксазол. Також високу чутливість проти штамів з геном *QerA* проявили нітроксолін, фуромаг, нітрофурантоїн; проти штамів з геном AAC(6')-Ib-cr – аміноглікозиди.

Таким чином, враховуючи результати клінічної та бактеріологічної ефективності АБТ, дані чутливості/резистентності *in vitro* та впливу АБП на колонізацію сечової системи бактеріями з плазмідними генами стійкості, був розроблений алгоритм диференційованого призначення антибіотико-терапії хворим на ХП і супутній ЦД 2 типу залежно від наявності плазмід-індукованих механізмів резистентності, що сприяє підвищенню ефективності емпіричної антибіотико-терапії та може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях.

Основні положення дисертації достатньо широко викладені на конференціях та конгресах, як міжнародних, так і національних, зокрема на: IV з'їзді нефрологів України (Київ, 17-18 жовтня 2013); європейському конгресі нефрологів 51st ERA-EDTA (Нідерланди, Амстердам, 31 травня – 3 червня 2014). За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукових роботи, з яких 10 статей: 6 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України; 4 - закордонні публікації, 1 стаття у інших виданнях; 1 деклараційний патент на винахід; 12 тез у збірниках матеріалів наукових і науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації.

Дисертаційна робота написана державною мовою на 172 сторінках друкованого тексту побудована за традиційною схемою відповідно до загальних вимог.

Робота складається із вступу, 8 розділів («Огляд літератури», «Матеріали і методи», 6 розділів власних досліджень), обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, що включає 130 джерел (9 кирилицею і 121 латиницею). Роботу ілюстровано 76 рисунками й 16 таблицями. Матеріали викладені чітко та послідовно, результати відображають відповіді на запитання, які були поставлені дисертантом при виконанні роботи. Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам, завданням та меті дисертаційної роботи. Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних літературних посилань.

Автореферат відображує всі основні положення дисертації. Зауважень щодо оформлення автореферату та його змісту не має.

В якості зауважень щодо оформлення дисертаційної роботи слід зазначити:

1. В дисертаційній роботі та в авторефераті присутні деякі стилістичні погрішності.
2. В тексті роботи зустрічаються фрагменти переобтяжені цифровими даними, які б було варто представити у вигляді таблиць.

Однак, ці недоліки не мають суттєвого значення і не знижують в цілому позитивної оцінки роботи.

При рецензуванні роботи виникли наступні питання:

1. Чи є відмінності в структурі генів антибіотико-резистентності в дисертаційній роботі в порівнянні з даними, отриманими в інших країнах?
2. Як впливала наявність генів резистентності до фторхінолонів на чутливість бактерій до інших груп антибактеріальних препаратів?
3. Яким чином сформований алгоритм антибіотико-терапії при наявності генів резистентності, який запропонований в дисертаційній роботі?

Висновок.

Дисертаційна робота Чуб Ольги Ігорівни «Оптимізація антибіотико-терапії хворих на хронічний пієлонефрит, що поєднується із цукровим діабетом 2 типу, шляхом оцінки плазмід-індукованої резистентності», виконана за спеціальністю 14.01.02 – «внутрішні хвороби», є кваліфікованою науковою працею, основні положення якої повністю відображені в достатній кількості опублікованих праць у фахових виданнях, що затверджені МОН України, в повній мірі обговорені на медичних форумах різного рівня.

Дисертаційна робота Чуб Ольги Ігорівни «Оптимізація антибіотико-терапії хворих на хронічний пієлонефрит, що поєднується із цукровим діабетом 2 типу, шляхом оцінки плазмід-індукованої резистентності», повністю відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій в 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 на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «внутрішні хвороби» (14.01.02).

**Проректор з наукової роботи
ДЗ "Запорізької медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України",
професор кафедри терапії, клінічної
фармакології та ендокринології,
доктор медичних наук**

І.М.Фуштей

