

## Відгук

**опонента на дисертацію Мургіної Марини Миколаївни на тему «Клініко-діагностичні особливості перебігу сепсису у дітей», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія**

**Актуальність теми.** Сьогодні під сепсисом розуміють клінічний синдром, який супроводжується розвитком системної запальної відповіді, бактеріємією та призводить до розвитку поліорганної недостатності у дітей. Системна відповідь організму на інфекцію перебігає повсякчас із ознаками гострої органної дисфункції і септичного шоку (важкого сепсису із гіпотензією, який не контролюється введенням рідини). Сепсис визначається як наявність (ймовірного або задокументованого) інфекційного процесу із системними проявами інфекції у вигляді сепсис-індукованої органної дисфункції та/або тканинної гіперперфузії. Слід зазначити, що впродовж останніх десятиліть попри зусилля науковців не відбулося суттєвого прогресу у діагностиці та результатах лікування сепсису.

Особливо гостро стоїть наразі проблема неонатального сепсису, частота якого, за даними світової літератури, сягає 1-10 випадків на 1000 народжених живими. Найвищою є частота сепсису у дітей, які народилися з екстремально низькою масою тіла, а серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії частота сепсису досягає 25-30% при показнику летальності 13-50%.

Попри численні наукові роботи та досягнення у даній галузі педіатрії, сепсис у дітей залишається найактуальнішою і небезпечною для життя патологією, тому тривають пошуки сучасних доступних та інформативних діагностичних і прогностичних критеріїв, які могли би вплинути на результати лікування. Тому поставлена автором мета дослідження, яка полягає в оптимізації ранньої діагностики сепсису у дітей шляхом визначення вмісту окремих біомаркерів у сироватці крові (TNF- $\alpha$ , прокальцитоніну, пресепсину) та ролі поліморфізму гену TNF- $\alpha$  (308 G $\rightarrow$ A ) як предиктора генералізації інфекційного

процесу, представляється у даному відношенні не лише актуальною, але й, з практичної точки зору, достатньо перспективною.

Виходячи з цього, високу актуальність та, що є особливо важливим, практичну спрямованість, дисертаційної роботи Мургіної М.М. слід визнати безумовними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової наукової роботи кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова на тему: «Клініко-метаболичні порушення при інфекційних хворобах у дітей та методи їх корекції», номер державної реєстрації 0107U007151.

**Наукова новизна роботи.** Пріоритетними є отримані автором наукові дані про характер і частоту формування первинного вогнища інфекції та їх вплив на перебіг і тяжкість сепсису. Так, показано, що у 29,8% хворих первинна локалізація інфекційного процесу знаходиться в органах кістково-м'язевої системи, у чверті дітей (25,5%) – у центральній нервовій системі, а у кожного п'ятого хворого (19,2%) – у ЛОР-органах. Уперше встановлено показники клініко епідеміологічного ризику генералізації інфекційно-запального процесу за різної локалізації первинного вогнища інфекції. На підставі проведеного комплексного порівняльного дослідження значно розширено уявлення щодо вікових особливостей сепсису, зокрема, показано переважання ЦНС як вхідних воріт інфекції для вікової групи 1 місяць-1 рік життя, органів черевної порожнини – для вікової групи 2-5 років, а кістково-м'язевої системи і ЛОР-органів – для підлітків. Установлено, що діти грудного віку мають удвічі вищий ризик (ВШ-1,9) генералізації інфекційного процесу, а септичний шок розвивається частіше у хлопчиків.

У роботі вперше проведено клініко-патогенетичну паралель між виразністю септичного процесу із локалізацією первинного вогнища інфекції з урахуванням тяжкості порушення загального стану та виразності синдрому системної запальної відповіді.

Вагомим науковим доробком є становлення діагностичної значущості вивчених біомаркерів для диференційної діагностики локалізованої бактеріальної інфекції та сепсису у дітей. Так, у цьому відношенні найбільш інформативним є вміст пресепсину у сироватці крові (специфічність 92% та чутливість 93%).

**Практичне значення роботи** безсумнівне і полягає, перш за все, у тому, що автор доповнила і розширила сучасні діагностичні можливості у верифікації сепсису, а також ранній діагностиці септичного шоку. Так, для діагностики бактеріального інфекційного процесу доцільним є визначення у сироватці крові рівня прокальцитоніну (більше 2,0 пг/мл) та пресепсину (вище 500 пг/мл), оскільки за даного вмісту цих маркерів відношення шансів розвитку сепсису становить відповідно 2,50 та 8,88.

Вагомим досягненням автора є розробка алгоритму диференційної діагностики сепсису та локалізованої бактеріальної інфекції у дітей, який базується на результатах дослідження. Алгоритм дозволяє практичним лікарям отримати чітку інформацію при використанні наведених діагностичних процедур, а також оптимізують персоніфікований підхід до лікувальних заходів при інфекційно-запальних захворюваннях у дітей різного віку з урахуванням статі, віку, локалізації первинного вогнища інфекції тощо. Зокрема, розроблено і запропоновано новий генетичний предиктор схильності до розвитку генералізації інфекційного процесу, визначення якого дозволить носіям із мутованим гомозиготним (A/A) або гетерозиготним (A/G) в точці -308 геном, вчасно розпочати лікування у повному обсягу, або рекомендувати додаткові профілактичні щеплення.

Отримані результати мають інноваційний рівень та представлені у патентах на корисну модель: «Спосіб прогнозування генералізації інфекційного процесу у дітей» (77626, Бюл. № 4 від 23.02.2013) «Спосіб диференційної діагностики генералізованого та локалізованого гнійно-септичного стану у дітей» (114595, Бюл. № 5 від 10.03.2017), - та інформаційному листі про нововведення у сфері охорони здоров'я «Диференційна діагностика локалізованих та генералізованих форм бактеріальних інфекцій у дітей» (№ 306-

2012). Результати дослідження впроваджено в практику дитячих лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я Хмельницької, Вінницької та Чернівецької областей.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність.**

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, представлених у дисертації Мургіної М.М., забезпечена:

- достатнім розміром вибірки пацієнтів. Зокрема, комплексно обстежено 115 дітей віком від одного місяця до 18 років із локалізованими бактеріальними інфекціями (68 дітей) та сепсисом (47 хворих), які перебували на лікуванні в реанімаційних відділеннях Хмельницької міської дитячої, Хмельницької обласної дитячої, Хмельницької міської інфекційної лікарень протягом 2009 - 2016 років, та 56 практично здорових дітей.

- використанням сучасних методів клінічно-параклінічного дослідження, що є адекватними до мети дисертації та поставлених завдань;

- вірогідністю отриманих кількісних даних, які математично опрацьовані із застосуванням сучасних адекватних методик статистичного аналізу, у т.ч. прийомів клініко-епідеміологічного аналізу, та вірно інтерпретовані як з методичної, так і наукової точки зору.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Наукові результати, отримані у ході дисертаційного дослідження особисто автором, широко представлені у 16 наукових роботах, з яких 6 статей, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України, 1 стаття – у періодичних наукових виданнях за кордоном; а також у 7 наукових працях, надрукованих у матеріалах науково-практичних конференцій. Автором отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель, видано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Автореферат дисертації за змістом повністю відповідає дисертаційній роботі, зауважень до змісту та оформлення автореферату немає.

### **Послідовність викладу результатів дослідження і оцінка змісту дисертації.**

Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 160 сторінках тексту і складається зі вступу, розділу, присвяченому огляду літератури з даної проблематики, матеріалу та використаних методів дослідження, 3 розділів із результатами власних досліджень, розділу аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку друкованих робіт, чотирьох додатків. Дисертація ілюстрована 30 таблицями, 18 рисунками. Бібліографічний покажчик містить 187 посилань, серед яких 32 % вітчизняних та 68 % – зарубіжних джерел наукової інформації.

У **вступі** на 8 сторінках чітко викладено актуальність проблеми сепсису в дитячому віці, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описана новизна отриманих результатів дослідження та науково-практичне значення результатів, їх апробація. Усі підрозділи вступу викладені згідно існуючих вимог. Зауважень немає.

**Розділ 1** (аналітичний огляд літератури) викладений на 27 аркушах, складається з двох підрозділів і присвячений сучасним аспектам патогенезу, клініки, діагностики та лікування сепсису у дітей. У ньому, на підставі вивчення наукових джерел останніх років, проаналізовано сучасні уявлення про етіологію сепсису, епідеміологічні особливості на сучасному етапі, патогенез розвитку та діагностику сепсису у дітей. Автором зроблено акцент на тому, що наразі переважну частину досліджень патогенезу сепсису сконцентровано на фазі його ініціації, що сприяє глибшому розумінню патогенезу. Таким чином, визначається значущість проведеного дослідження. У цілому, аналітичний стиль викладення даного розділу свідчить про достатню компетенцію автора, широту знань, а також виступає теоретичним обґрунтуванням доцільності проведення представленого наукового дослідження.

Зауважень немає. До побажань по даному розділу слід віднести рекомендацію у подальших роботах уникати використання 5 і більше посилань у межах однієї дужки; наводити усі аббревіатури, які містяться по тексту, у відповідному списку скорочень; варто було би завершити даний розділ підсумовуючим резюме, в якому обґрунтувати напрямки вирішення тих завдань у даній галузі, які залишаються остаточно нез'ясованими.

**У розділі 2** відображені дизайн, матеріал (171 пацієнт, з яких 47 хворих на сепсис, 68 дітей із локалізованою бактеріальною інфекцією, 56 – здорових дітей), критерії входження (в їх основу покладено критерії, затверджені на Міжнародній консенсусній конференції до педіатричного сепсису (IPSSC, 2005), а також критерії невходження у дослідження. У середині основної групи септичний шок діагностувався за наявності ознак сепсису в поєднанні із загальною гіпотонією та за потреби у застосуванні вазопресорних препаратів. Діти основної групи розподілялись на підгрупи залежно від кількості ознак синдрому системної запальної відповіді та наявності септичного шоку.

Використані сучасні методи дослідження та аналізу його результатів. Зокрема, клінічний, лабораторні: загально-клінічні, біохімічні, імуноферментний, імунохроматографічний, полімеразна ланцюгова реакція, бактеріологічний та статистичні методи (визначення медіани, середнього із визначенням довірчих інтервалів, розрахунок ризиків та співвідношення шансів, розрахунок критерію Стьюдента, Манна-Уїтні, кореляційний аналіз Спірмена).

Розділ викладений чітко і послідовно, доволі багато уваги приділено опису виконання окремих методик дослідження.

Зауважень немає, проте критерії входження і, особливо, невходження варто було би деталізувати (наприклад, щодо інформованої згоди батьків і пацієнтів віком старше 12 років), а також висвітлити моменти, пов'язані із дотриманням принципів біоетики.

**Розділ 3** присвячено вивченню клінічних особливостей перебігу сепсису у дитячому віці. У підрозділі 3.1 автор досліджує особливості перебігу сепсису та локалізованого бактеріального запалення залежно від формування первинного вогнища інфекції та показує, що у хворих на сепсис дітей в основній групі

первинне вогнище інфекції локалізувалось практично з однаковою частотою у кістково-м'язовій системі та м'яких тканинах (29,8 %) і у ЦНС (25,5 %), у п'ятій частині (19,2 %) - у ЛОР-органах, у 17,0 % – в органах грудної клітки, та у 8,5 % – у черевній порожнині. Разом із тим, ризик розвитку сепсису найвищий при локалізації інфекції в ЛОР-органах, органах грудної клітки та ЦНС, в той час як локалізація первинного вогнища інфекції у черевній порожнині практично не призводить до розвитку септичного стану в дитячому віці.

Проведений у підрозділі 3.2 аналіз етіологічної структури сепсису та локальної бактеріальної інфекції у дітей показав, що позитивні результати бактеріологічних засівів отримано лише у 51,0 % випадків основної групи, де у 66,6 % дітей причиною сепсису виступали грам-позитивні мікроорганізми. Проведено аналіз особливостей етіологічної структури сепсису залежно від локалізації первинного вогнища інфекції. Так, при локалізації первинного вогнища в ЛОР-органах та кістково-м'язовій системі переважали грам-позитивні збудники, за локалізації гнійного вогнища у черевній порожнині та ЦНС переважали грам-негативні мікроорганізми.

У підрозділі 3.3 наведені клінічні особливості перебігу сепсису та локалізованої бактеріальної інфекції у дітей різного віку, показано, у дітей віком від 1 місяця до 1 року ризик розвитку сепсису у 1,92 разу вищий. Наводяться результати аналізу виразності окремих симптомів сепсису, результативність лікування дітей, тривалість їх лікування у ВАІТ тощо.

Розділ написаний чітко, лаконічно, послідовно, гарно ілюстрований 11 таблицями і 7 рисунками, завершується переліком надрукованих робіт, де висвітлюються його матеріали. Зауважень немає. Трапляються окремі граматичні помилки та огріхи.

У розділі 4, що має назву «Лабораторні зміни та рівні прокальцитоніну, TNF- $\alpha$ , пресепсину при сепсисі та локалізованих бактеріальних інфекціях у дітей» наводяться відповідні результати пошуку інформативних маркерів діагностики та прогнозування сепсису у дітей. Вивчено всебічно особливості загальноклінічних лабораторних показників, показано, зокрема, що у дітей основної групи лейкоцитоз сягав значно вищих цифр і тривалість його була у 2,6

рази довша, ніж у дітей групи порівняння, а у хворих із септичним шоком лейкоцитоз тривав у 3,7 рази довше, ніж у дітей за наявності не менше двох ознак синдрому системної запальної відповіді.

Всебічно вивчено рівень С-реактивного білку у дітей із сепсисом локалізованими інфекціями (підрозділ 4.2). Автор показала, що невисока чутливість та специфічність (46,8-63,4 %) не дають можливості використовувати вміст С-реактивного білку для диференційної діагностики сепсису та локалізованого бактеріального процесу. Натомість, вміст у сироватці крові TNF- $\alpha$  у дітей із сепсисом (підрозділ 4.3) характеризувався високою специфічністю (90% та 81% при локалізованій бактеріальній інфекції та сепсисі відповідно), що дозволяє використовувати його для спростування наявності інфекційного запалення в організмі. Водночас, рівень прокальцитоніну у дітей із сепсисом та локалізованими бактеріальними інфекціями (підрозділ 4.4) виявився надійнішим біомаркером для діагностики локалізованої бактеріальної інфекції та сепсису в порівнянні з попередніми маркерами, що дозволяє його використовувати як чутливий і водночас специфічний тест (83.0-90.0 %) для діагностики сепсису і бактеріальної інфекції в локалізованій формі. Насамкінець, наведені у підрозділі 4.5 результати вивчення діагностичної значущості вмісту пресепсину у сироватці крові дітей із сепсисом показав, що чутливість та специфічність даного маркеру при сепсисі відповідно становить 92 % та 93 %.

Особливу вагомість має наведений у розділі алгоритм диференційної діагностики сепсису та локалізованої бактеріальної інфекції у дітей, який базується на результатах дослідження і дозволяє практичним лікарям отримати чітку інформацію при використанні наведених діагностичних процедур.

Розділ написаний чітко, лаконічно. Цифровий матеріал подано у 10 таблицях, ілюстрації наведені у 7 малюнках. Принципових зауважень немає. На мій погляд, назву розділу можна було би подати як «Діагностична значущість результатів параклінічного обстеження у діагностиці генералізованої та локалізованої інфекційно-запальної патології у дітей», оскільки це клінічна робота.



**Розділ 5** присвячений дослідженню генетичних предикторів генералізації інфекційного процесу та ступеня експресії синтезу TNF- $\alpha$  у дітей із сепсисом. У підрозділі 5.1 автором встановлено зв'язок однонуклеотидної заміни G $\rightarrow$ A в точці (-308) промоторної ділянки гену, що кодує синтез TNF- $\alpha$ , із ступенем розповсюдженості інфекційного процесу, а також проведено оцінку прогностичної цінності визначення варіанту заміни, як предиктора генералізації інфекційного процесу. Показано зокрема, що у дітей основної групи мутований варіант точки (-308) в гені, що кодує синтез TNF- $\alpha$ , трапляється у 3,1 разу частіше, а ризик генералізованої інфекції зростає у 5,0 разів, тому такий поліморфний варіант може вважатися предиктором розвитку сепсису. Вивчено також кореляцію між варіантами алельного поліморфізму та рівня синтезу TNF- $\alpha$ , а розділ завершується викладенням одного клінічного випадку.

Розділ викладений чітко і грамотно. До побажань можна віднести необхідність підсумовуючого резюме.

У **аналізі та обговоренні результатів дослідження** дисертант підсумовує отримані результати, вказує на клінічне значення вивчених сурогатних показників, їх зв'язок із результатами інших досліджень. Розділ написаний добре у дискусійному стилі, автор аналізує отримані результати в порівнянні з даними інших досліджень, показує їх наукове, практичне і медико-соціальне значення.

**Висновки** дисертаційної роботи (їх 7) впливають зі змісту роботу і узагальнюють теоретичну і практичну новизну проведеного дослідження. Вони є обґрунтованими, проте дещо перевантажені аббревіатурами.

У **практичних рекомендаціях** наводяться чіткі і конкретні настанови по діагностиці сепсису і локалізованих інфекційно-запальних процесів.

**Список використаних літературних джерел** оформлений у відповідності до сучасних вимог, містить літературні джерела переважно останніх років.

Суттєвих зауважень до дисертації немає. Вказані вище окремі побажання мають здебільшого дискусійний та рекомендаційний характер і стосуються термінології, поодиноких неточностей при викладенні матеріалу, окремих невлучних виразів і трактувань. Вони не торкаються суті роботи і не зменшують

теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертації та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Аналіз дисертації Мургіної М.М. та автореферату дає підстави вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Але при ознайомленні з даною роботою виникли запитання, на які бажано отримати відповідь дисертанта в якості наукової дискусії:

1. Чим, на Вашу думку, зумовлена наявність такої великої кількості хибно-негативних і хибно-позитивних результатів при використанні С-реактивного білку?
2. Чи можуть отримані Вами результати бути екстрапольовані на групу новонароджених?
3. Чи впливатиме, на Вашу думку, виявлений Вами поліморфізм гену, який кодує синтез TNF- $\alpha$ , на перебіг інших патологічних процесів? Якщо так, то яких саме?

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Мургіної Марини Миколаївни на тему «Клініко-діагностичні особливості перебігу сепсису у дітей», виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, завідувача кафедри педіатрії ФПО Пипи Лариси Володимирівни, є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення актуальної наукової задачі педіатрії – покращення ранньої діагностики сепсису у дітей. За актуальністю, науковою новизною, обсягом проведених досліджень та рівнем методологічного вирішення поставлених завдань представлена дисертація відповідає вимогам до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук згідно п. 11 положення «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету

Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор – Мургіна Марина Миколаївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Завідувач кафедри педіатрії та дитячих  
інфекційних хвороб ВДНЗ України  
"Буковинський державний медичний  
університет", доктор медичних наук,  
професор



О.К. Колоскова

Підпис проф. О.К.Колоскової засвідчую  
Вчений секретар БДМУ



І.І.Павлунік