

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Головка Сергія Вікторовича
на дисертаційну роботу Мітченка Миколи Вікторовича «**Особливості патогенезу, діагностики та лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (клініко-експериментальне дослідження)**», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 ДУ «Інститут урології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальності 14.01.06 – урологія

1 Актуальність теми та її зв'язок з планами наукових робіт установи. Проблема інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів, у тому числі гострого неускладненого пієлонефриту (ГНП), у жінок дітородного віку визначається значною поширеністю, труднощами етіологічної діагностики і ефективного лікування. У значній мірі це пов'язано із суттєвою трансформацією мікробного спектра сечостатевого шляхів та особливостями імунного реагування хворих на інфекцію, що вимагає перегляду існуючих лікувальних стратегій.

На сьогодні участь молюкутів, а саме *Ureaplasma spp.* та *M. hominis* у патогенезі запальних захворювань сечових і статевих шляхів залишається достеменно не вивченою. Це не дозволяє розробити єдині рекомендації щодо лікування хворих на запальні захворювання геніталій і сечових шляхів за наявності інфікування молюкутами та доцільності застосування адекватної антибактеріальної терапії.

Дисертаційна робота присвячена вивченню видового спектра збудників інфекційно-запальних процесів із з'ясуванням ролі молюкутів (*Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma spp.*) як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів, насамперед – гострого неускладненого пієлонефриту (ГНП); експериментальному моделюванні запального процесу нирок і матки, зумовлених *Ureaplasma parvum*; патогенетичному обґрунтуванню, розробці та оцінці ефективності запропонованої дисертантом схеми лікування із санацією як сечових, так і статевих шляхів у жінок репродуктивного віку із супутніми хронічними запальними хворобами органів малого тазу (ХЗХОМТ), інфікованих молюкутами.

Сучасному стану досліджень патогенезу, діагностики та лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП) відповідає і фрагмент роботи, присвячений визначенню патогенетичної ролі вторинного імунodefіциту за участю реакцій епітеліальних клітин, нейтрофілів та моноцитів у розвитку та формуванні рецидивного перебігу пієлонефриту з визначенням основних мішеней для направленої імунотропної терапії. Зважаючи на все вищезазначене, дисертаційна робота є актуальною і має теоретичну та практичну цінність.

Дисертація Мітченка М.В. виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології НАМН України» і є фрагментом планових науково-дослідних робіт, номери державної реєстрації 0107U000764 та 0111 U 002100.

2. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше експериментально доведено, що при моделюванні пієлонефриту незалежно від способу локального введення клінічного ізоляту *U.parvum* лабораторним тваринам (у сечовід або тканину матки), як у статевих, так і в сечових шляхах розвивається первинно хронічний запальний процес, відмінний від бактеріального. Констатовано генералізовану уреаплазменну інфекцію, яка супроводжується дисемінацією збудника у віддалені органи й розвитком системного патологічного процесу, що викликало підвищення титрів специфічних антитіл до уреаплазм та біохімічні зміни.

Розширено дані щодо видового спектра збудників гострого неускладненого пієлонефриту на тлі ХЗХОМТ. Доведено, що важкий перебіг ГНП у хворих зумовлено інфікуванням сечових і статевих шляхів класичними бактеріями в асоціації з молекутами (*M.hominis* та/або *Ureaplasma spp.*), які ідентифіковано у двох третин обстежених пацієнтів.

Вперше встановлено одночасне інфікування сечових і статевих шляхів *M.hominis* та/або *Ureaplasma spp.* у хворих на ГНП та супутні ХЗХОМТ, що підтвердило наявність джерела інфекції у статевих шляхах.

Вперше у хворих на ГНП встановлено формування специфічного імунітету (діагностичний рівень IgG-антитіл у сироватці крові) стосовно молекулів одночасно з індикацією *M.hominis* та/або *Ureaplasma spp.* у сечових і статевих шляхах, що свідчить про їх причетність до розвитку запального процесу як у сечових, так і статевих шляхах.

Вперше встановлено найбільші рівні гуморальних факторів мукозального імунітету в сечі (лактоферину, лізоциму, мієлопероксидази, С3-компонента комплементу, sIgA, IgA, IgM, IgG, ФНП-α, інтерлейкіну-10) саме у хворих на ГНП, сечові шляхи яких інфіковані молекутами (монокультура). Встановлено одночасне підвищення титрів протиниркових аутоантитіл та діагностичні рівні IgG-антитіл до молекулів у сироватці крові.

Вперше доведено, що ГНП на тлі супутніх ХЗХОМТ за наявності інфікування *M.hominis* та/або *Ureaplasma spp.* сечових і статевих шляхів хворих – це початок рецидивуючого перебігу пієлонефриту у майбутньому, що обґрунтовує застосування додаткової персоніфікованої терапії, спрямованої на ерадикацію молекулів, як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів.

3. Практичне значення результатів.

Запропоновано у хворих на ГНП до початку емпіричної антибактеріальної терапії, одночасно з урологічним, проводити гінекологічне обстеження для встановлення супутніх ХЗХОМТ і відбору біологічного

матеріалу із статевих шляхів для проведення культурального, культурально-ферментативного та молекулярно-генетичного досліджень.

Висока частота збігу результатів культурально-ферментативного методу та полімеразної ланцюгової реакції (до 93,3%) у дослідженні щодо індикації *M.hominis* і *Ureaplasma spp.* у біологічному матеріалі від хворих на гострий неускладнений пієлонефрит дозволяє використовувати їх результати в клінічних умовах незалежно від методу, яким проведено ідентифікацію молекулів.

Розроблений алгоритм обстеження хворих на гострий неускладнений пієлонефрит з обов'язковим невідкладним визначенням інфікування статевих шляхів дозволив встановити, що після стандартного урологічного лікування майже 70% хворих потребують додаткової антибактеріальної терапії, спрямованої на ерадикацію із сечових і статевих шляхів молекулів, як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекцій сечових шляхів.

Розроблено, виконано клінічну апробацію та доведено ефективність запропонованої схеми лікування хворих на ГНП із супутніми ХЗХОМТ за наявності інфікування класичними бактеріями і молекулами (*M.hominis* та *Ureaplasma spp.*) сечових і статевих шляхів. Запропоновано застосування, крім базового лікування, додаткової антибактеріальної терапії доксицикліном, специфічної імунотерапії імуноглобулінами людини проти мікоплазм і уреаплазм, пробіотику Біоспорин перорально й інтравагінально, Лактобактерину інтравагінально.

Клінічний ефект запропонованої схеми лікування реалізувався у профілактиці рецидивування інфекцій сечових шляхів. Результат лікування за даними мікробіологічного дослідження характеризувався ерадикацією бактерій, мікоплазм й уреаплазм із сечових і статевих шляхів. Інтравагінальне введення пробіотиків у комплексній терапії хворих на гострий неускладнений пієлонефрит на тлі хронічних запальних хвороб органів малого таза забезпечило відновлення мікробіоценозу та стану місцевого імунітету слизової оболонки піхви жінок.

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій.

Наукові положення, висновки, рекомендації, сформульовані в дисертації, одержано на достатньому клінічному матеріалі. Генеральна сукупність представлена даними обстеження і лікування 246 хворих на ГНП, 93 з яких - повторно у групах спостереження, та 23 клінічно здорових жінок. Робота проведена із використанням сучасних інформативних методів дослідження, проведено детальну статистичну обробку матеріалу, що в цілому дозволило здобувачу обґрунтувати положення, які мають важливе теоретичне і практичне значення. За мету дослідження поставлено підвищити ефективність лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит шляхом удосконалення мікробіологічної діагностики, вивчення особливостей патогенезу захворювання залежно від біологічних властивостей збудника і

факторів мукозального імунітету, розробки й апробації персоніфікованої схеми лікування хворих із впливом на всі джерела інфекції.

Результати роботи відповідають запланованій меті і 8 поставленим завданням дослідження. Автором сформульовано 13 обґрунтованих висновків, достовірність яких не викликає сумніву, й повністю відповідає завданням.

Практичне значення дисертаційної роботи підтверджено 11 клінічними впровадженнями.

Результати проведеної роботи апробовано на конгресах, з'їздах, науково-практичних конференціях, симпозіумах урологічної спеціалізації. За темою дисертації опубліковано 48 наукових праць (3 самостійно), із них: 22 у фахових наукових виданнях, 9 статей, 17 тез. Одержано 2 патенти. У наведених публікаціях повністю відображено основні результати з усіх розділів дисертації.

5. Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота відповідає вимогам ДАК України та побудована за рекомендованою структурою. Дисертація викладена на 344 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 7 розділів, аналізу та узагальнення результатів, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 11 додатків. Робота ілюстрована 54 таблицями, з яких 8 знаходяться в Додатках, 64 рисунками. Список використаних джерел містить 414 найменувань, із них 208 кирилицею та 206 латиницею.

Вступ дисертації відображає актуальність проблеми, містить мету, сформульовані завдання роботи, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації та інформацію про публікації.

Перший розділ присвячений огляду сучасних літературних джерел, які розкривають сучасний стан проблеми вибраного дисертантом напрямку досліджень. Розділ характеризується повнотою аналізу новітніх наукових праць як вітчизняних, так і закордонних авторів та їх критичною оцінкою, що дозволило дисертанту окреслити невирішені питання.

В другому розділі докладно описано об'єкти, матеріали та методи досліджень. Робота виконана на високому сучасному науково-методичному рівні з використанням сучасних методів. Дослідження проведено у відділі запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України». Лабораторні дослідження проведено в лабораторії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва та лабораторіях ДУ «Інститут урології НАМН України»: мікробіологічні, молекулярно-генетичні, серологічні та імунологічні – в лабораторії мікробіології, вірусології та мікології (зав. лаб. – проф. А.В. Руденко), патогістологічні – в лабораторії патоморфології (зав. лаб. – акад. А.М. Романенко). Лабораторії атестовані на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідають

критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі.

Результати власних досліджень дисертаційної роботи повністю відповідають завданням, що були поставлені здобувачем для досягнення мети роботи. Аналіз одержаних результатів досліджень проведено за порівняння хворих залежно анамнезу, варіанта клінічного перебігу та результатів мікробіологічної діагностики.

Третій розділ містить результати комплексного мікробіологічного дослідження різного біологічного матеріалу з використанням культурального, молекулярно-генетичного та культурально-ферментативного методів, а також аналіз даних серологічних досліджень.

Четвертий розділ присвячений вивченню впливу біологічних властивостей збудників різної таксономічної належності на перебіг ГНП, визначенню клініко-мікробіологічних паралелей.

П'ятий розділ містить результати дослідження клітинних та гуморальних факторів місцевого імунітету.

У шостому розділі представлені результати експериментального дослідження на лабораторних тваринах (кролицях) при моделюванні експериментального пієлонефриту та запального процесу матки.

Сьомий розділ містить обґрунтування, розробку та оцінку ефективності запропонованої схеми лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит та супутні хронічні запальні хвороби органів малого таза за наявності інфікування бактеріями й молекулами сечових і статевих шляхів.

Разом із викладенням одержаних результатів автором проведено їх узагальнення, систематизацію та критичний аналіз.

Одержані результати стали основою для висновків, які об'єктивно віддзеркалюють власні спостереження, відповідають меті і завданням дослідження. Практичні рекомендації сформульовані чітко, науково обґрунтовані та відповідають меті й завданням дослідження. Список використаних джерел оформлено у відповідності до сучасних вимог.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи і автореферату немає. Автореферат повністю відповідає змісту роботи.

Щодо дискусійних питань:

1. Як міняється тактика лікування цієї категорії хворих у випадку неефективності базової антибактеріальної терапії?
2. Які основні етіологічні й патогенетичні фактори можуть створювати такі клінічні ситуації?
3. Яку класифікацію інфекційно-запальних захворювань нирок і сечових шляхів ви вважаєте найоптимальнішою?

Зауваження:

1. Зустрічаються незначні стилістичні помилки.

2. Скоротити опис розділу статистичних методів.

3. Не достатньо описані рекомендації хворим після завершення лікування.

Висловлені зауваження не мають принципового характеру, не знижують науковий рівень роботи та загальну позитивну оцінку роботи.

6. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Одержані автором результати мають безперечну практичну значимість, можуть бути рекомендовані до застосування в клінічній урологічній та гінекологічній практиці.

7. Висновок. Дисертаційна робота Мітченка Миколи Вікторовича «Особливості патогенезу, діагностики та лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (клініко-експериментальне дослідження)», є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою, у якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, що має суттєве значення для урології. За актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичною та практичною значимістю, об'ємом досліджень, вірогідністю висновків дисертаційна робота відповідає спеціальності 14.01.06 – урологія та вимогам п.п. 10, 13 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, щодо докторських дисертацій, а здобувач Мітченко Микола Вікторович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.06 - урологія.

Доктор медичних наук, професор,
начальник клініки урології
Національного військово-медичного
клінічного центру «ГВКГ» МО України

С.В. Головки