

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Стуся Віктора Петровича 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.

Неважаючи на досягнення у дослідженні етіології й патогенезу, розробку нових методів діагностики й терапії, інфекції сечових шляхів (ІСШ), у тому числі – гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), є одними із найпоширеніших захворювань. В світі ІСШ уражають понад 150 млн осіб усіх вікових груп щорічно. В Україні кожного року реєструється понад 110 000 хворих на пієлонефрит та більше 170 000 – на цистит.

Найпоширенішими збудниками ГНП виступають грамнегативні бактерії переважно родини *Enterobacteriaceae*. У більшості пацієнтів ІСШ поєднуються із хронічними запальними хворобами органів малого тазу (ХЗХОМТ), що характеризуються хронічним, рецидивуючим перебігом. Дослідники не виключають можливість зміни спектру етіологічно значимих збудників ІСШ, що вимагає перегляду існуючих лікувальних стратегій. Не викликає сумніву, що джерелом інфекції є статеві шляхи, етіологічними чинниками запалення яких часто виступають не тільки «класичні» бактерії але й ті, що не мають клітинної оболонки –*Ureaplasma urealyticum/parvum* і *Mycoplasma hominis*. Звідси відсутність професійної санації статевих шляхів унеможливлює ефективне лікування хворих на сечові інфекції і становить загрозу повторного висхідного інфікування сечових шляхів.

Таким чином, можна стверджувати, що проблема лікування хворих на ГНП залишається актуальною і набуває особливої значущості у жінок репродуктивного віку, які одночасно з ІСШ страждають на ХЗХОМТ, що нерідко призводить до рецидивуючого перебігу ГНП. Існує гостра необхідність проведення досліджень для визначення найуспішнішої тактики ведення пацієнтів, інфікованих мікоплазмами та уреаплазмами. Адекватна етіотропна антимікробна терапія може значно зменшити захворюваність на ІСШ та знизити ризик розвитку резистентності уропатогенів до антибіотиків. Тобто, актуальність і значення дослідження для науки та практики не викликає сумніву, яке зростає з огляду на патологію, що стала предметом вивчення й склала основу роботи.

Дисертація Мітченка М.В. є фрагментом планових науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології НАМН України», номера 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 (легені, печінка, щитоподібна залоза та ін.), яка супроводжувалася дисемінацією збудника у віддалені органи й розвитком системного патологічного процесу, що було підтверджено суттєвим підвищеннем титрів специфічних антитіл до уреаплазм та біохімічними змінами показників крові.

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

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.

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

Встановлено суттєво підвищенні рівні гуморальних факторів мукозального імунітету в сечі (лактоферину, лізоциму, мієлопероксидази, С3-компоненту комплементу, sIgA, IgA, IgM, IgG, ФНП- α , інтерлейкіну-10) саме у хворих на ГНП, сечові шляхи яких інфіковані молікутами (монокультура). Виявлено одночасне підвищення титрів протиніркових аутоантитіл та діагностичні рівні IgG-антитіл до молікутів 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 зумовлює рецидивуючий перебіг піелонефриту, що обґрунтовує застосування додаткової персоніфікованої терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів, як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів.

3. Практичне значення результатів.

Практичне значення випливає із наукових положень, обґрунтовано ними і представлено у вигляді запропонованих автором підходів щодо комплексної мікробіологічної діагностики, схеми лікування із впливом на всі джерела інфекції та стан місцевого імунітету слизових оболонок сечостатевих шляхів.

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 досліджені щодо

індикації *M.hominis* і *Ureaplasma spp.* у біологічному матеріалі від хворих на гострий неускладнений піелонефрит дозволяє використовувати їх результати в клінічних умовах незалежно від методу, яким проведено ідентифікацію молікутів.

Розроблений алгоритм обстеження хворих на гострий неускладнений піелонефрит 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 молікутів, 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 молікутами (*M.hominis* та *Ureaplasma spp.*) сечових і статевих шляхів.

Клінічний ефект запропонованої схеми лікування реалізувався у профілактиці рецидивування інфекцій сечових шляхів. Результат лікування за даними мікробіологічного дослідження характеризувався ерадикацією бактерій, мікоплазм та уреаплазм із сечових і статевих шляхів. Інtrавагінальне введення пробіотиків у комплексній терапії хворих на гострий неускладнений піелонефрит 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.

По-перше, звертає увагу створений пошукувачем дизайн дослідження, що об'єднав зусилля урологів, гінекологів, мікробіологів, імунологів та патологів. Для відповідності принципам доказової медицини науковцем вивчено понад 400 літературних джерел, здійснено їх ґрунтовний аналіз, зібрано репрезентативний клінічний матеріал, із науковцями інших спеціальностей проведено експериментальні дослідження на лабораторних тваринах.

Робота ґрунтується на аналізі та синтезі об'ємного первинного матеріалу та задіяній сучасній методичній базі. Достатньо зазначити, що генеральну сукупність склало 269 спостережень (23 із них – референтна група). Із них 93 пацієнтки включено до проспективної частини дослідження, яких спостерігали упродовж року після стаціонарного етапу лікування. Експериментальний матеріал базується на спостереженні за 32 лабораторними тваринами. Дослідження передбачало поточну та проспективну складову, коли пошукувач апробував запропоновану схему лікування. Варто зазначити сучасні методи дослідження та статистичного опрацювання її результатів, що роблять роботу привабливою в сенсі вірної інтерпретації одержаних обґрунтованих даних. Принципи доказовості, яких дотримується автор на усіх етапах роботи є запорукою достовірних даних, обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій.

Окремої позитивної оцінки заслуговує етапний системний підхід, застосований автором. Так, після вивчення сучасного видового спектра збудників гострого неускладненого піелонефриту із з'ясуванням впливу молікутів (*Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma spp.*) на клінічний перебіг захворювання, вивченням ролі факторів мукозального імунітету в розвитку гострого запального процесу й формуванні рецидивного перебігу піелонефриту, проведено експериментальне моделювання запального процесу нирок і матки, зумовлених *Ureaplasma parvum*. Зазначені етапи дозволили науково обґрунтувати й розробити додаткову персоніфіковану терапію, спрямовану на ерадикацію молікутів, як патогенетичну ланку розвитку та рецидивування інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів. Запропоновано застосування, крім базового лікування, додаткової специфічної антибактеріальної терапії, імунотерапії імуноглобулінами людини проти мікоплазм і уреаплазм. Особливий інтерес викликає запропоноване дослідником використання пробіотику Біоспорин інтравагінально.

Мета дослідження передбачала підвищення ефективності лікування хворих на гострий неускладнений піелонефрит 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 та стан імунітету. Для виконання мети дослідження поставлено 8 завдань. Як результат, автором сформульовано 13 висновків, які повністю відповідають меті й завданням дисертації.

Апробація дослідження здійснена на національних і міжнародних конгресах, з'їздах, науково-практичних конференціях, симпозіумах урологічної спеціалізації. Результати дослідження також апробовано у 48 статтях, опублікованих як в Україні, так і за кордоном, обговорено на багатьох конференціях і конгресах, одержано 2 патенти, отримані результати та власний досвід впроваджено у 11 лікувальних закладах України. У наведених публікаціях повністю відображені основні результати з усіх розділів дисертації.

5. Оцінка змісту дисертації. Дисертація написана літературною українською мовою, науковий стиль справляє добре враження. Зміст викладено на 344 сторінках, має типову структуру: вступ, огляд літератури, розділ матеріали і методи, а також 5 розділів із власними дослідженнями, узагальнення, висновки, практичні рекомендації, 11 додатків. Список використаних наукових робіт представлено 414 джерелами, із яких 206 латиницею. Робота добре ілюстрована 54 таблицями та 64 рисунками

Дисертація подана в рекомендованій послідовності із дотриманням вимог МОН України. Глибокий аналіз інформаційних ресурсів, переважна більшість яких опублікована в останні п'ять років, дозволив авторові визначитися в актуальних напрямах проблеми, виявити невирішенні актуальні питання щодо збереження здоров'я ЖРВ шляхом попередження виникнення

несприятливого перебігу ГНП, який є найбільш небезпечним в зазначеному контексті. Чітко складено мету, сформульовано адекватні для її вирішення задачі. У вступі зазначене знайшло повне відображення.

Ознайомлення з роботою вказує на достатню обізнаність автора щодо проблемних питань, володіння аналітико–синтетичним аналізом, можливість критично оцінювати інформацію. Такі здібності автор проявив при поданні матеріалу, в тому числі, в огляді літератури, який добре систематизований, відповідає темі дисертації, містить конкретні дані про необхідність проведення дослідження.

У розділі 2 чітко викладено досконало складені дизайн і програму дослідження. Кожний її етап базується на репрезентативному клінічному матеріалі та адекватному методичному забезпеченні, що відповідає вимогам доказовості.

Розділи власних досліджень узгоджуються із завданнями, змістовні, насичені фактичним матеріалом.

Розділ 3 становить інтерес в сенсі встановлення сучасного видового спектра збудників гострого неускладненого післонефриту на тлі ХЗХОМТ, як передумова щодо необхідності оптимізації етіотропної терапії у ЖРВ. Розширено дані щодо видового спектра збудників ГНП. Так, молікути (*M.hominis* та/або *Ureaplasma spp.*), ідентифіковано у двох третин обстежених пацієнтів.

На теперішній час добре відомий негативний вплив асоціацій мікроорганізмів на виникнення й перебіг тієї чи іншої нозологічної форми інфекційно-запальних захворювань. Звісно виправдано є й підвищена увага до них автора. Вивченю їх присвячено окремий 4 розділ роботи. Пошукувачем доведено, що важкий перебіг ГНП у хворих зумовлено інфікуванням сечових і статевих шляхів класичними бактеріями в асоціації з молікутами.

В наступному 5 розділі привертає увагу великий обсяг біоматеріалу, досліджений автором. Це сеча, зіскрібки з сечівника, ендоцервіксу, змиви з піхви. Для вивчення імунопатогенезу ГНП на тлі ХЗХОМТ досліджено стан клітинних та гуморальних факторів місцевого імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів у ЖРВ. Присутність молікутів зумовила найбільші порушення місцевого імунітету слизових оболонок.

У цьому розділі дослідник також з'ясував можливість розвитку аутоімунних реакцій з формуванням протиниркових аутоантитіл у хворих на гострий неускладнений післонефрит. Зафіковано підвищення титру аутоантитіл до антигену паренхіми нирки КiМ-05-40 у сироватці крові одночасно з визначенням підвищених титрів IgG-антитіл до молікутів та наявністю класичних бактерій як у монокультурі, так і в асоціації з молікутами.

Прикрасою дисертаційної роботи стало експериментальне дослідження на лабораторних тваринах із моделюванням експериментального післонефриту та запального процесу матки, наведене у 6 розділі. Це

дозволило довести патогенні властивості клінічного ізоляту *Ureaplasma parvum*, виділеного із сечі хворої на ГНП, і стверджувати, що за умов інфікування статевих органів *U.parvum*, останні виступають постійним джерелом інфікування нирок та сечових шляхів як висхідним, так і гематогенним шляхом. Підтверджено гіпотезу, що «генітальні» молікути причетні до ініціації та перебігу запальних процесів не тільки статевих, а й сечових шляхів. Результати експерименту стали підґрунтям розробки концептуальної моделі патогенезу ГНП у ЖРВ на тлі ХЗХОМТ.

Як клінічний підсумок фундаментальної дослідницької роботи подано 7 розділ дисертації. Міждисциплінарний підхід, застосований пошукувачем, допоміг науково обґрунтувати і запропонувати нову схему лікування хворих на ГНП із супутніми ХЗХОМТ, за наявності інфікування *M.hominis* та/або *Ureaplasma spp.*). Апробація створеної схеми лікування виявилася успішною. Клінічний та мікробіологічний результати лікування перевершили всі очікування. Упродовж року спостереження зафіковано лише поодинокі рецидиви ІСШ у дослідницькій групі хворих. Таким чином, результати клінічної апробації запропонованої схеми лікування хворих на ГНП свідчать про її високий лікувальний потенціал та перспективу застосування у клінічній практиці.

Дослідник також виконав аналіз та узагальнення результатів дослідження, де основні положення роботи порівняв із літературними даними.

Висновки дисертаційної роботи сформульовані чітко, логічно випливають із проведених досліджень і цілком відповідають меті та задачам роботи, вони містять найбільш важливі наукові та практичні результати дослідження.

Автореферат відповідає змісту дисертації. Матеріали дисертації знайшли повне висвітлення в публікаціях та обговорені на форумах різного рівня.

За змістом та оформленням дисертація має чітку, традиційну структуру і не викликає принципових зауважень. При рецензуванні дисертаційної роботи в тексті зустрічалися поодинокі русизми, пунктуаційні, граматичні та стилістичні помилки, які автор вдало виправив при конструктивному обговоренні й підготовці до друку заключної версії дисертації.

Робота заслуговує позитивної оцінки. Разом із тим, при відсутності зауважень є поради та дискусійні питання.

1. Які параметри використано при визначенні репродуктивного віку у жінок?
2. Вами виконано значну роботу для оцінки ефективності запропонованих нововведень. Чи проводили Ви порівняльний аналіз, наскільки вони співпадають із даними, що одержано за актами впровадження в 11 лікувальних закладах України?
3. Уточніть, яке місце в Вашій моделі належить гінекологам? Як Ви бачите провідну роль уролога в системі спеціалізованої допомоги згаданій категорії хворих?

4. Ви одержали важливі результати, дослідивши аутоімунні реакції у ЖРВ, хворих на ГНП. З клінічної точки зору, яка необхідність у консультації та подальшому спостереженні за хворими нефролога?

5. За достатньої кількості публікацій та представлених положень дисертації на конференціях як в Україні, так і за кордоном, відсутнє інформаційно-методичне забезпечення. Рекомендую видати інформаційний лист чи методичні рекомендації для подальшого втілення результатів роботи в практичну урологію.

6. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

В роботі наведені переконливі дані щодо ефективності нововведень. Рекомендується до впровадження в урологічні та гінекологічні практиці запропоновані автором комплексна мікробіологічна діагностика та схема лікування хворих на ГНП на тлі ХЗХОМТ та інфікування молікутами.

7. Загальний висновок.

Дисертаційна робота Мітченка Миколи Вікторовича «Особливості патогенезу, діагностики та лікування хворих на гострий неускладнений піелонефрит (клініко-експериментальне дослідження)», є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою, у якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності діагностики й лікування хворих на гострий неускладнений піелонефрит. Створена пошукувачем концептуальної модель патогенезу гострого неускладненого піелонефриту дозволяє шляхом персоніфікованого підходу у випадку інфікування молікутами сечових і статевих шляхів запобігти рецидивуючому перебігу захворювання, що має важливе значення для урології і забезпечує медичну, соціальну і економічну ефективність. 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.

Завідувач кафедри урології
ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»,
д. мед. наук, професор

В.П. Стусь

