

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Венцківської Ірини Борисівни 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. Інфекції сечових шляхів (ІСШ) є серйозною міждисциплінарною проблемою, а гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП) – однією із її найзагрозливіших нозологічних форм, з точки зору наслідків захворювання для жіночого організму. Тема дисертаційного дослідження продиктована часом, коли демократизація сексуальних відносин призводить до значного поширення серед дорослого населення інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Щорічно у світі реєструється понад 350 млн. нових випадків ІПСШ. У більшості жінок із захворюваннями, зумовленими ІПСШ, у біоматеріалі зі статевих шляхів і у сечі виявляють схожі мікроорганізми, тропні до слизових оболонок як сечових, так і статевих шляхів. Це дає підстави для одночасного вивчення етіології й патогенезу запальних захворювань сечових і статевих шляхів.

Робота спрямована на збереження здоров'я жінок репродуктивного віку. Неускладнені інфекції сечових шляхів (ІСШ), у тому числі гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), є одними із найпоширеніших у жінок репродуктивного віку. Проблема їх рецидивуючого перебігу залишається актуальною і не вирішеною, незважаючи на сучасні знання з етіології, патогенезу та лікування хворих на дану патологію.

Традиційно мікробіологічна діагностика ГНП проводиться із визначенням лише класичних бактерій та грибів. Проте ідентифікують також молюкути – *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma spp.* Але участь молюкутів у патогенезі запальних захворювань сечових і статевих шляхів залишається не вивченою, що не дозволяло виробити єдині рекомендації щодо лікування запальних захворювань геніталій та сечових шляхів, зумовлених цими збудниками, та доцільності відповідної антибактеріальної терапії.

Для «атипових» збудників також не вивчено імунопатогенез, що не дозволяє застосувати адекватну імунотропну терапію. Порушення місцевого імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів слід вважати одним із найважливіших патогенетичних ланцюгів розвитку та рецидивування ГНП. Відомо, що використання антибіотиків призводить до імуносупресії та дисбіозу. Важливо, що застосування пробіотиків відновлює порушений баланс кишкової мікрофлори та біоценоз піхви, оскільки останні можуть негативно позначитися на стані місцевого імунітету.

Особливі труднощі виникають, коли ГНП у хворих відбувається на тлі хронічних запальних хвороб органів малого таза (ХЗХОМТ). Тісна взаємозалежність згаданих хвороб із урологічними захворюваннями вимагає зміни тактики лікування цієї категорії хворих. Тому не викликає сумніву, що вирішення проблеми інфекційно-запальних захворювань як сечової, так і статевих систем у жінок репродуктивного віку, лежить у площині об'єднання зусиль урологів, гінекологів, мікробіологів та імунологів. У зв'язку з цим, розробка алгоритму мікробіологічної діагностики та протирецидивного лікування хворих на ГНП на тлі ХЗХОМТ залишається однією з актуальних проблем в урологічній і гінекологічній практиці, має велике соціальне значення, а дослідження, присвячені вивченню взаємозв'язку інфікування збудниками різної таксономічної належності і рецидивного перебігу ІСШ, є своєчасними й необхідними, теоретична і практична цінність яких не викликає сумніву. Все вищенаведене зумовлює актуальність теми дослідження, яку обрано здобувачем.

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 (легені, печінка, щитоподібна залоза та ін.), яка супроводжувалася дисемінацією збудника у віддалені органи й розвитком системного патологічного процесу, що було підтверджено суттєвим підвищенням титрів специфічних антитіл до уреаплазм та біохімічними змінами показників крові.

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 молікүтами (*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 молікүтів 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 підвищені рівні гуморальних факторів мукозального імунітету в сечі (лактоферину, лізоциму, мієлопероксидази,

СЗ-компонента комплементу, sIgA, IgA, IgM, IgG, ФНП- α , інтерлейкіну-10) саме у хворих на ГНП, сечові шляхи яких інфіковані молікутами (монокультура). Виявлено одночасне підвищення титрів протиниркових 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 пієлонефриту, 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.

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 молікутів.

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 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. 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.

Висновки дисертації є достатньо аргументованими і підтверджуються конкретним фактичним матеріалом. Дослідження виконано на достатній кількості клінічних спостережень - 246 хворих на гострий неускладнений пієлонефрит та 23 клінічно здорових жінок. Експериментальний фрагмент виконано на 32 лабораторних тваринах.

Для досягнення поставленої мети визначено 8 завдань, виконання яких внесло нові дані для розуміння патогенезу гострого неускладненого пієлонефриту, підвищення ефективності лікування хворих на вказану патологію. Робота та статистична обробка матеріалу проведена з використанням сучасних методів досліджень. Достовірність висунутих автором наукових положень і висновків підтверджено репрезентативністю вибірки та статистичним аналізом. Наукові положення логічно впливають із матеріалів дисертації та є повністю обґрунтованими. Практичне значення дисертаційної роботи підтверджено клінічними впровадженнями.

Результати проведеної роботи апробовані на конгресах, з'їздах, науково-практичних конференціях. За темою дисертації опубліковано 48 наукових праць (3 самостійно), із них: 22 у фахових наукових виданнях, 9 статей, 17 тез. Одержано 2 патенти. Всі розділи дисертації знайшли відображення як у статтях, так і тезах доповідей, що підтверджує публічне обговорення результатів дисертаційного дослідження.

5. Структура та зміст дисертації. Дисертація написана державною мовою, побудована за загальноприйнятою структурою, включає вступ, 7 розділів (огляд літератури, характеристика матеріалів і методів досліджень, 5 розділів результатів власних досліджень), аналіз та узагальнення результатів, загальні висновки, практичні рекомендації, список літератури, додатки. Список використаної літератури налічує 414 джерел.

Роботу ілюстровано 54 таблицями, 64 рисунками. Дисертацію викладено на 344 сторінках тексту.

Вступ дисертації відображає актуальність проблеми, якій вона присвячена, містить мету та 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, написаний літературною мовою в традиційному науковому стилі. Автор розкриває сучасний стан проблеми ГНП у хворих на тлі хронічних запальних хвороб органів малого таза та інфікування сечових і статевих шляхів молекутами (*Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma spp*). Чітко зазначено не вирішені питання, необхідність вивчення місцевого імунопатогенезу, експериментального моделювання запального процесу нирок і матки.

Цей розділ є досить громіздким та потребує скорочення.

У **другому** розділі наведено групи обстежених пацієнтів, описано основні методи досліджень. У роботі широко представлено сучасні і адекватні методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань застосовано клінічні (загально-клінічний, біохімічний, ультразвуковий, мікробіологічний, серологічний, імуноферментний), експериментальні (гістологічний), статистичні методи.

Цей розділ буде більш інформативним і наглядним, якщо його доповнити загальним дизайном дослідження і алгоритмом розподілу хворих на групи.

Третій розділ присвячений аналізу результатів мікробіологічних, молекулярно-генетичних та серологічних досліджень у хворих на ГНП. Автором запропоновано комплексну мікробіологічну діагностику, невідкладність її проведення, включення огляду гінеколога, переглянуто підхід до визначення джерел біологічного матеріалу (сечові та статеві шляхи). Вищезазначене дозволило одержати нові дані щодо сучасного етіологічного спектру збудників ГНП, згідно з яким дві третини обстежених хворих мали інфікування молікутами, що й стало підґрунтям алгоритму діагностики і лікування, запропонованого автором. Слушним є винесення у додатки громіздких таблиць із цього розділу.

Четвертий розділ присвячений особливостям перебігу ГНП залежно від виду збудника запального процесу. Вивчено клінічні та лабораторні показники залежно від анамнезу захворювання, варіанта клінічного перебігу та результатів мікробіологічної діагностики. Зроблено важливий висновок щодо негативного впливу інфікування асоціацією класичних бактерій і молікутів на перебіг запалення.

П'ятий розділ містить результати дослідження стану клітинних та гуморальних факторів місцевого імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів тематичних хворих. Найбільші порушення місцевого імунітету слизових оболонок сечових і статевих шляхів зареєстровано за наявності їх інфікування молікутами, що стало вагомим внеском у розуміння імунопатогенезу ГНП. Важливим є вивчення аутоімунних реакцій у хворих на ГНП. Результат цього дослідження – це додаткове підтвердження висунутої автором гіпотези.

Шостий розділ містить головний науковий здобуток дослідження. Вивчення гістологічних змін органів експериментальних тварин при моделюванні пієлонефриту та запального процесу матки за допомогою клінічних ізолятів *Ureaplasma parvum*, стало теоретичним обґрунтуванням нової концепції патогенезу гострого неускладненого пієлонефриту у жінок репродуктивного віку, яка визнає роль молікутів у патогенезі інфекційно-запальних процесів сечових шляхів.

Сьомий розділ присвячений обґрунтуванню та розробці алгоритму лікування хворих на ГНП, що базується на висновках попередніх розділів роботи. Апробація та оцінка клінічної й мікробіологічної ефективності запропонованої схеми лікування проведена із дотриманням принципів

доказової медицини на 34 хворих, інфікованих класичними бактеріями і молікутами.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор стисло наводить основні положення роботи, порівнює одержані результати з літературними даними.

Основний текст дисертації закінчується 13 висновками. Висновки чіткі, конкретні, відповідають меті та завданням дослідження, повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на одержаних автором результатах. Ступінь обґрунтованості висновків підтверджується достатньою кількістю досліджень, високим рівнем статистичної достовірності одержаних результатів. Практичні рекомендації окреслені чітко і конкретно, узгоджуються з метою і завданнями дослідження. Список використаних літературних джерел містить переважну більшість сучасних повідомлень вітчизняних і зарубіжних авторів, оформлений за сучасними вимогами.

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

Дискусійні питання наступні:

1. Яка перевага невідкладного огляду гінеколога із забором біоматеріалу із статевих шляхів у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит?
2. Чим зумовлена за даними мікробіологічної діагностики велика частка, біля 70%, інфікування молікутами жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит ?
3. Чи одержували рекомендації лікування партнери обстежених пацієнток, яких проліковано за запропонованою схемою?
4. Чи обстежувалися тематичні хворі на *Tr.vaginalis* і якою була тактика у випадку виявлення супутнього трихомоніазу?

Зауваження:

1. Відсутні опубліковані інформаційні листки, які сприяли б широкому використанню в клінічній практиці запропонованої автором схеми лікування.
2. Наявні окремі граматичні і стилістичні помилки.

Вказані зауваження не є принциповими, не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

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

7. Висновок. Дисертаційна робота Мітченка Миколи Вікторовича «Особливості патогенезу, діагностики та лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (клініко-експериментальне дослідження)», є самостійним закінченим науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит шляхом визначення патогенетичної ролі молікютів (*M.hominis* та *Ureaplasma spp.*) у розвитку та рецидивуванні інфекцій сечових шляхів, експериментального підтвердження висунутої концепції патогенезу, розробки та клінічної апробації запропонованої схеми лікування, що має суттєве значення для урології. За актуальністю, новизною, вірогідністю одержаних результатів, теоретичним і практичним значеннями, обґрунтованістю наукових положень, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам ДАК МОН України п.п. 10, 13 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника”, 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,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця МОЗ України,
завідувачка кафедри акушерства
і гінекології №1

І. Б. Венцківська