

ВІДГУК

офіційного опонента Ромащенко Оксани Василівни на дисертаційну роботу Дехтяра Юрія Миколайовича «Ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур: особливості етіології, патогенезу та диференційованої фармакотерапії», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при ДУ «Інститут урології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія

Актуальність обраної теми дисертації.

Актуальність вибраного автором наукового напрямку обумовлена тим фактом, що в сучасних умовах ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур (ІГСМ) залишається актуальною міждисциплінарною проблемою, яка потребує системного вирішення для відновлення якості життя за наявності даної патології. До того ж, ІГСМ зустрічається у 17% населення у віці старше 40 років, що становить 56% жінок та 44% чоловіків, причому з віком частота даної патології зростає (після 60 років до 30%, а після 70 років – до 40%).

В умовах сьогодення простежується тенденція до «помолодшання» ІГСМ, збільшення частоти та спектру урогенітальних розладів із залученням до патологічного процесу суміжних органів та порушенням їх функції. До того ж, розлади сечовипускання, спричинені гіперактивністю сечового міхура, призводять до важких моральних та фізичних страждань, обумовлених психологічною травмою, сексуальними дисфункціями, розвитком неврозу.

Незважаючи на перелік ускладнень та незручностей за наявності ІГСМ, хворі як правило вчасно не звертаються за спеціалізованою медичною допомогою з приводу даної патології, а серед тих, хто наважився звернутись – лише в 2% випадків отримують адекватну терапію. Серед численних причин переваги емпіричної терапії при

усуненні ІГСМ, одна з них обумовлена потребою уточнення патогенетичних механізмів у формуванні даної патології.

До того ж, існують міждисциплінарні особливості оцінки досліджуваної проблеми за умови усунення ІГСМ та його наслідків у жінок: в гінекологічній практиці переважно адекватно не враховуються причини супутнього функціонального порушення нижніх сечових шляхів у конкретної пацієнтки, що, відповідно, ускладнює вибір лікувальної тактики, а в урологічній практиці – не завжди повною мірою визначається характер анатомо-функціональних гінекологічних характеристик та вікових особливостей гормонального гомеостазу, суттєвих за умови усунення даної проблеми.

Тому уточнення патогенетичних механізмів захворювання нижніх сечових шляхів (НСШ), а також вирішення питань терапії порушень адаптаційних можливостей функції сечового міхура визначає актуальність дослідження як з наукової, так і практичної точки зору. Робота представляє всебічний інтерес, виходячи з концепції її реалізації, багатоплановості вирішення єдиних за своєю спрямованістю питань та досконалості її обґрунтованості.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі урології і нефрології Одеського національного медичного університету. Вона є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри за темою «Феноменологія, патогенез, особливості клінічного перебігу, топічна діагностика та лікування дисфункціональних больових синдромів тазових органів і нейрогенних порушень сечовипускання» (№ держреєстрації 0115U006656), співробітником якої є автор. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол № 125 -В від 2 березня 2018 року).

Враховуючи вище зазначені аргументи стосовно наукової та практичної цінності даного напрямку досліджень, автор поставив за **мету дослідження**: Підвищити якість діагностики та лікування хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур шляхом оцінки ролі вегетативної регуляції функції нижніх сечових шляхів та патогенетичного обґрунтування сучасної концепції стратегії та лікувальної тактики.

Методи дослідження, а саме анкетування, загально-клінічні, лабораторні, уродинамічні, ЕМГ сфінктерного апарату тазових органів, реєстрація добового ритму спонтанних сечовипускань, добове моніторування ЕКГ, спектральний аналіз варіабельності ритму серця, рентгено-флуоресцентний, статистичний, аналітико-синтетичний та порівняльний аналізи. Всі вони сучасні, цілком відповідають поставленим завданням, вимогам сучасної науки та є достатніми для отримання якісних результатів.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Високий ступінь достовірності представлених в дисертації наукових положень, висновків та рекомендацій забезпечується репрезентативним клінічним (пацієнтів) та статистичним матеріалом вивчених даних, отриманих при проведенні етапного багатопланового дослідження, а також залученими методами його обробки. Широкий їх спектр, із дотриманням як традиційних, так і сучасних методологічних підходів, адекватно відповідає вирішенню кожного завдання. Дизайн дослідження чітко сформований, що дає повне уявлення про проведену роботу та дозволяє оцінити її масштабність. Вона проявляється у правильно визначеній необхідності вивчення результатів різнопланових клінічних досліджень з проведенням статистичного, аналітико-синтетичного та порівняльного аналізів. Слід зазначити, що сучасна статистична

підтримка дослідження, відповідність та інформативність методологічних підходів щодо вирішення поставлених завдань є однією із провідних позицій методологічного інструментарію роботи.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

В ході виконання наукової роботи отримано нові об'єктивні дані з їх вірною інтерпретацією, з якими я цілком погоджуюся та підтверджую їхню цінність та обґрунтованість, які дозволили автору сформулювати наукові положення та визначити їх практичну значимість.

Позитивно характеризуючи і повністю підтримуючи позиції автора з висвітлених питань, зупинюсь саме на тих, що на мою думку є найбільш значимі як результат роботи. Суттєвим є те, що висвітлені в роботі положення актуальні до сучасних умов та мають перспективність. Саме такими, на мій погляд, слід вважати наступні:

- вперше шляхом застосування комплексного уродинамічного дослідження та комп'ютерної електроміографії тазових сфінктерів та визначення прихованих функцій сечового міхура або/і уретри, особливостей уродинаміки встановлено основні механізми формування патологічних чинників порушень функціонального стану нижніх сечових шляхів у хворих на ІГСМ з урахуванням особливостей уродинаміки;

- вперше встановлено та науково підтверджено гендерні особливості передумов виникнення та факторів ризику формування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура, як основи вдосконалення діагностики та лікування досліджуваної патології у чоловіків та жінок різних вікових груп для забезпечення їх якості життя;

- вперше об'єктивізовано особливості вегетативної регуляції акту сечовипускання у хворих на ІГСМ за умов перевантаження регуляторних систем з домінуванням симпатoadреналової ланки вегетативної нервової системи;

- вперше встановлено кореляційні взаємозв'язки, абсолютні концентрації та пропорції есенціальних і токсичних тканинних мікроелементів в хворих на ІГСМ. Доведено, що дисфункція метало-елементного гомеостазу впливає на нейроендокринну регуляцію стану сечових шляхів через порушення вегетативної системи, що перебуває в залежності від мікроелементозного метаболізму.

- вперше об'єктивізовано особливості вегетативної регуляції акту сечовипускання у хворих на ІГСМ за умов перевантаження регуляторних систем з домінуванням симпатоадреналової ланки вегетативної нервової системи.

Крім того, поглиблено і розширено існуючі уявлення стосовно ролі центральних та периферичних холінергічних та адренергічних механізмів формування функціональних порушень НСШ у хворих з ідіопатичною гіперактивністю сечового міхура, які проявляються симптомами порушення проведення нервових імпульсів у холінергічних (імперативне нетримання сечі), опосередковано симпатичних (поллакіурія) і нехолінергічних (ноктурія, поліурія) системах.

Запропонований новий диференційований підхід до медикаментозної терапії ІГСМ із дотриманням міждисциплінарних принципів та з використанням новітніх досліджень в галузі вивчення центральних механізмів регуляції функціональної активності нижніх сечових шляхів.

Практичне значення отриманих результатів слід високо оцінити, адже кожна з його позицій базується на обґрунтованих даних. Відповідно до структури та змісту дисертації вони є суттєво значимими як клінічно, так і організаційно.

На підставі клінічного дослідження вивчено поширеність і значення чинників ризику розвитку ІГСМ в залежності від вектору їх спрямованості: привертають (стать, спадковість, культурологічні

особливості), що провокують (хірургічні втручання, пологи тощо), сприяють (вага, хронічні інфекції, особливості дієти, прийом медикаментів та ін.).

Як клінічно, так і організаційно значимою є запропонована нова логістична модель забезпечення раннього виявлення ІГСМ у жінок та чоловіків різних вікових груп на підставі впровадження нових методів обстеження хворих з симптомами нижніх сечових шляхів з використанням сучасних досягнень комп'ютерних технологій в медицині та виявлених провідних механізмів взаємозв'язку патологічних процесів нижніх сечових шляхів і стану вегетативної нервової системи.

Вдосконаленню своєчасної діагностики ІГСМ сприяла також розроблена оригінальна спеціальна кваліметрична таблиця для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГСМ.

Заслужовує на увагу те, що розроблений алгоритм діагностики та лікування хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур став доповненням до локального клінічного протоколу спостереження хворих із нетриманням сечі та дозволив поліпшити якість урологічної допомоги населенню.

В дисертації запропоновано також удосконалений спосіб корекції порушень уродинаміки внаслідок ІГСМ, який передбачає курсове застосування комбінованої терапії антидепресантів та антиконвульсантів із спостереженням впродовж 6-12 місяців, що дозволяє досягти стійкої ремісії та її підтримки у переважної більшості хворих.

Не менш важливим є розробка та впровадження в клінічну практику діагностичного алгоритму та клініко-організаційної моделі медико-соціальної реабілітації хворих на ІГСМ з урахуванням особливостей клінічного перебігу захворювання, методів біологічного зворотного зв'язку, в тому числі моніторингу функціонального стану м'язів тазового дна.

Вперше в Україні визначено частоту гіперактивного сечового міхура по даним результатів анонімного анкетування 5682 респондентів в Південному регіоні України, що враховано при розробці організаційного плану надання якісної спеціалізованої медичної допомоги та проведення медико-соціальної реабілітації хворих на ІГСМ.

Ці основні положення визначають прицільну спрямованість даних роботи щодо розробки відповідних клініко-організаційних заходів із об'єктивізацією використання місцевих ресурсів.

Теоретичне значення результатів дослідження полягає в тому, що вперше в Україні на підставі масштабного анкетування з встановленням передумов та факторів ризику виникнення ІГСМ з урахуванням гендерних співвідношень, комплексного клінічного, всебічного уродинамічного, нейрофізіологічного досліджень із дотриманням принципів міждисциплінарного підходу всебічно науково обґрунтовано та удосконалено діагностично-лікувальний моніторинг порушення сечовипускання у жінок та чоловіків різних вікових груп, що сприяло визначенню диференційованих підходів щодо вибору тактики лікування, спрямованої на відновлення уродинаміки та покращення якості життя.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 380 сторінках машинописного тексту. Структура роботи типова, складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, клінічної характеристики хворих і 7 розділів власних досліджень, узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Дисертацію ілюстровано 51 таблицею, 53 рисунками, вона нараховує 324 джерела.

Дисертаційна робота Дехтяра Ю.М. повністю відповідає сучасним вимогам.

При рецензуванні дисертаційної роботи увагу привернув науковий стиль викладення матеріалу, а також логічність та послідовність його подання. Клінічні дослідження проведено до основних положень Гельсінської Декларації, правил GCP, та діючих нормативних вимог.

Було поставлено 7 конкретних задач, які дозволили вирішити дане завдання поетапно: від масштабного соціологічного дослідження щодо виявлення поширеності ІГСМ серед населення України (в Південному регіоні України серед 1100 респондентів-чоловіків та 4582 респондентів жінок) з урахуванням факторів ризику та передумов виникнення досліджуваної патології на першому етапі;

з оцінкою ефективності диференційованого підходу щодо вибору персоналізованого лікування серед хворих різних груп з урахуванням показників уродинамічного дослідження, характеру впливу вегетативної нервової системи на адаптаційну та евакуаторну функції нижніх сечових шляхів, оцінкою змін дисбалансу мікроелементного статусу з порушенням уродинаміки нижніх сечових шляхів на другому етапі;

розробкою діагностичного алгоритму у хворих на ІГСМ, обґрунтуванням концепції фармакотерапії порушень функції нижніх сечових шляхів та в цілому створенням клініко-організаційної моделі спостереження хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур на третьому етапі дослідження.

Дослідження проведено на великому обсязі клінічного матеріалу. Так, на першому етапі при проведенні анонімного популяційного дослідження в Південному регіоні у 1100 чоловіків та 4582 жінок гіперактивний сечовий міхур виявлено у 19,8% жінок та 14,3% чоловіків. Надалі проведено дослідження передумов виникнення та факторів ризику формування ІГСМ, клінічних, уродинамічних особливостей досліджуваної патології з урахуванням гендерних співвідношень та патогенетичних моментів розвитку захворювання. Обтяженість в

клінічного перебігу патології в жінок встановлено у віці 60-69 років (32,4%), у чоловіків у віці 70 років і старше (38,9%). За таких умов детальна оцінка епідеміологічної ситуації ІГСМ в регіональному аспекті, стану надання спеціалізованої допомоги хворим розкриває широкі можливості до конкретних наукових пошуків вирішення визначених напрямів, а в перспективі цілеспрямовано, за умови впровадження отриманих результатів, змінювати ситуацію на краще.

На другому етапі проведено комплексне дослідження 409 хворих з ІГСМ на принципах міждисциплінарного підходу з подальшим призначенням персоналізованої терапії у відповідності до клінічних особливостей, вегетативної регуляції (сформовано 4 групи для лікування), що будо відображено в **2 та 3 розділах** дослідження.

Окремим блоком сприймаються **4,5,6 розділи**, в яких формуються основні наукові положення та розкривається клінічна цінність роботи. Саме в цих розділах висвітлено та проаналізовано результати дослідження стосовно ролі етіологічних факторів та патогенетичних механізмів розвитку ІГСМ в контексті дослідження уродинамічних патернів, характеру вегетативної регуляції уродинаміки НСШ, клінічної значимості дисбалансу мікроелементного статусу.

В **7 розділі** дисертантом вивчено діагностичну цінність розробленої шкали кваліметричної моделі оцінювання сечовипускання у хворих з ІГСМ із дотриманням принципів міждисциплінарного підходу. Такий підхід має безперечні переваги перед традиційним трактуванням симптоматики, особливо за умови тривалого перебігу захворювання, етапного лікування із залученням лікарів різних спеціальностей та кваліфікацій. Високий ступінь вірогідності запропонованої шкали оцінювання сечовипускання у хворих на ІГСМ дозволяє своєчасно судити не лише про динаміку патологічного процесу, а також про ефективність медикаментозного, хірургічного та комбінованого

лікування в будь-якому медичному закладі, що слід вважати суттєвим досягненням в сучасній мікціології.

В **розділі 8** в рамках доказової медицини та з намаганням уникнення стандартних підходів в діагностиці ІГСМ, з перевагою побудови індивідуального плану діагностичних та терапевтичних заходів в кожному конкретному клінічному випадку, розроблено алгоритм діагностичного пошуку при досліджуваній патології. Дисертантом вивчено діагностичну цінність та ефективність практичного застосування запропонованого діагностичного алгоритму.

В подальшому в **9 розділі, представленому 6 змістовними підрозділами**, на науковій основі обґрунтовано диференційований підхід щодо вибору адекватної терапії ІГСМ з урахуванням клінічних особливостей перебігу (ІГСМ без нетримання сечі, з нетриманням сечі, з больовим синдромом) у жінок та чоловіків різних вікових груп.

Запропоновану терапію функціональних порушень нижніх сечових шляхів методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів слід віднести до перспективних розробок щодо реалій сьогодення і можливостей їх широкого використання завдяки відновленню управління процесом мікцій (покращення м'язової роботи тазових сфінктерів більш ніж на 50% у 69, 23% хворих). Це робить роботу ще привабливішою, оскільки серйозне, фундаментальне дослідження повинно передбачати комплексне практичне вирішення нагальної проблеми.

Останній **розділ 10**, відповідно до завдань, містить нововведення з урахуванням медико-соціальних аспектів щодо покращення системи надання медичної допомоги пацієнтам із гіперактивним сечовим міхуром. В основу запропонованої моделі закладено системний підхід, що базується на поєднанні медичної реабілітації із соціальною, сила впливу якої є провідною у вирішенні досліджуваної проблеми, особливо

за умови коркондантності дій лікарів різних спеціальностей, потреби яких визначаються, як відмічено автором дослідження, багатоаспектністю етіології та поліорганністю порушень, що спричиняють розлади сечовипускання.

Висновки, практичні рекомендації добре матеріалізовані, чіткі, розкривають основний зміст дисертації у відповідності до задач. Робота гідна високої оцінки.

Автореферат змістовний, самодостатній, як науковий твір, правильно оформлений. Матеріали дисертації достатньо оприлюднені і впроваджені.

Повнота викладених матеріалів дисертації в опублікованих роботах та авторефераті.

Основні положення дисертаційної роботи повністю викладено у 32 наукових працях, в українських та іноземних виданнях, з них 27 статей у фахових наукових журналах, з яких – 5 статей в іноземних журналах та 3 наукові публікації у періодичних виданнях, які включені до наукометричних баз, рекомендованих МОН, 5 тез доповідей, 2 Методичних рекомендації з грифом МОЗ України, 1 Інформаційного листа з грифом МОЗ України, отримано 8 Патентів України на винахід. Більшість з наукових робіт опубліковано за останні 5 років.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і матеріали дисертаційної роботи було оприлюднено та обговорено на наступних форумах: регіональному конгресі Асоціації фармакологів України «Людина та ліки» (Одеса, 2013), науково-практичній конференції «Інноваційні технології в практиці лікаря акушера-гінеколога. Клімактерій в житті сучасної жінки» (Одеса, 2013), 3'їзді Асоціації урологів України (Трускавець, 2013), науково-практичній конференції «Новітні технології в урології та андрології» (Київ, 2013), III з'їзді сексологів та андрологів України (Київ, 2014), Конгресі Асоціації

урологів України (Київ, 2015), З'їзді Асоціації урологів України (м. Київ, 2016), міжнародній науково-практичній конференції «10-й Ювілейний україно-польський симпозіум на тему «Урологія ХХІ століття» (Львів, 2017), Ювілейній науково-практичній конференції «Урологія, Андрологія, Нефрологія» (Харків, 2017), Ювілейній науково-практичній конференції «Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи» (м. Київ, 2018), науково-практичній конференції сексологів та андрологів України «Досягнення та перспективи сучасної сексології та андрології» (м. Київ, 2018), Конгресі Асоціації урологів України (м. Київ, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, Андрологія, Нефрологія. Досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2019), Конгресі Асоціації урологів України (м. Київ, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (м. Дніпро, 2019), Конгресі Асоціації урологів України (м. Київ, 2020), засіданнях Регіональної асоціації урологів (м. Одеса, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 рр).

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Основні положення дисертації можуть бути впроваджені у практичну роботу урологічних та гінекологічних відділень та в амбулаторну практику медичних закладів України, навчальний процес у Вищих медичних закладах та закладах післядипломної освіти МОЗ України.

Зауваження до змісту дисертаційної роботи.

Принципових зауважень по суті викладеної роботи немає. Незначні недоліки у вигляді стилістично перевантажених фраз, довгих речень та розширеного аналізу матеріалу в певних розділах не мають принципового значення і не знижують позитивного враження від такої масштабної роботи. Бажано також підкреслити, що матеріал досліджень,

заключна частина, висновки викладено послідовно та логічно, простежується широка літературна обізнаність та наукова ерудиція автора. За таких умов вказані зауваження не принципові та не впливають на наукову та практичну значимість дисертаційної роботи.

Разом з тим, як і в кожній роботі, мають місце проблемні питання, які мотивують дискусійне обговорення і не зменшують її цінність. В даному випадку при вивченні дисертаційної роботи виникли деякі запитання, на які бажано було б почути відповідь дисертанта:

- В літературних джерелах за останні роки все частіше обговорюються питання щодо формування ІГСМ у жінок в пременопаузі. На Вашу думку з чим це пов'язано? Який вік жінки слід розглядати як фактор ризику щодо ймовірності формування ІГСМ ?

- Доведено, що дисфункція метало-елементного гомеостазу впливає на нейроендокринну регуляцію стану сечових шляхів через порушення вегетативної системи. Які саме зміни мікроелементозного метаболізму спричиняють формування ІГСМ?

- Чи є важливим дотримання міждисциплінарного підходу при діагностиці та лікуванні пацієнтів з ІГСМ? Чи враховувались Вами така особливість при розробці як діагностичних, так і терапевтичних алгоритмів при ІГСМ?

Загальний висновок

Дисертаційна робота Дехтяра Юрія Миколайовича «Ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур: особливості етіології, патогенезу та диференційованої фармакотерапії», є завершеною науково-дослідною роботою, в якій наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової проблеми урології – покращення діагностики, лікування та соціальної реабілітації хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур шляхом розробки та наукового

обґрунтування концепції диференційованого підходу до діагностики та лікування на основі комплексного вивчення та встановлення нових клініко-патогенетичних ланок розвитку та перебігу патології, що формуються підтвердженнями наукових досягнень на міждисциплінарних рівнях.

За методологією дослідження, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладення принципових наукових положень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, змістом, обсягом та оформленням дисертація Дехтяра Юрія Миколайовича «Ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур: особливості етіології, патогенезу та диференційованої фармакотерапії» повністю відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 зі змінами, внесеними постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, що висуваються до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня **доктора медичних наук** за спеціальністю 14.01.06 - **урологія**.

Офіційний опонент:

Головний науковий співробітник

Відділу відновної урології та новітніх технологій

ДУ "Інститут урології НАМН України",

д.мед.н., професор

О.В. Ромащенко