

ВІДГУК
офіційного опонента Сагалевича Андрія Ігоревича
на рукопис дисертаційної роботи Сташевської Наталії Вадимівни
“ГІПЕРОКСАЛУРІЯ У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ: МЕХАНІЗМИ
ФОРМУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ”,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
до спеціалізованої вченої ради Д 26.565.01
ДУ “Інститут нефрології НАМН України”
за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія

Актуальність теми дисертації.

Хронічний пієлонефрит (ПН) є найбільш розповсюдженим захворюванням в урологічній та нефрологічній практиці. Рецидивуючий перебіг захворювання (рПН) діагностується майже у половини жінок, які перенесли гостру інфекцію сечової системи (ІСС), що супроводжується значними фінансовими витратами на антибактеріальну терапію.

Не викликає сумніву, що головним завданням в лікуванні хворих на ІСС є ліквідація запалення за допомогою антибіотикотерапії. Але антибактеріальне лікування може призводити до порушення біоценозу кишківника хворих з формуванням гіпероксалурії, яка є основним фактором ризику формування оксалатно-кальцієвих конкрементів. Слід наголосити на майже повній відсутності наукових досліджень щодо механізмів формування гіпероксалурії у хворих на ПН та її впливу на розвиток рецидивуючого перебігу захворювання. Відсутність комплексних досліджень з питань етіологічного спектру, топічної діагностики ІСС та профілактики її рецидивування визначили необхідність виконання даного дослідження, його актуальність і мету.

Таким чином, відсутність науково-обґрунтованої інформації щодо поширеності гіпероксалурії у не формувачів конкрементів, її клінічного значення та необхідності лікування у хворих на рПН визначає актуальність виконання даного дослідження, його мету і завдання.

Актуальність обраної теми підтверджується її зв'язком з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нефрології НАМН

України» і є фрагментом тем: «Вивчити особливості етіо- та імуногенезу рецидивуючої інфекції сечової системи та створити нові способи її профілактики» (№ держ. реєстрації 0113U001201) та «Вивчити механізми порушень колонізаційної резистентності та метаболічної функції мікробіоти кишківника хворих на пієлонефрит, як причин його рецидивування» (№ держ. реєстрації 0116U000030). Автор є співвиконавцем даних тем.

Значимість даної роботи підтверджує й отримання автором гранту Президента України для обдарованої молоді на 2016 рік для реалізації проекту «Патогенетичні механізми рецидивуючого пієлонефриту: розробка нових методів діагностики та профілактики»; фрагмент проекту представлено у дисертації (Указ Президента України №55/2016).

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

Мета і задачі дослідження чітко сформульовані. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій базується на достатній кількості клінічного матеріалу. Автором проведено відкрите проспективне рандомізоване контрольоване дослідження у паралельних групах, до якого залучено 197 жінок з неускладненим та ускладненим пієлонефритом без порушення функції нирок, віком $34,6 \pm 13,7$ років.

Обґрунтованість проведеного дослідження базується на використанні широкого спектру сучасних клініко-лабораторних, мікробіологічних, імунологічних, біохімічних та інструментальних досліджень. Автором досліджено стан колонізаційної резистентності кишківника хворих шляхом бактеріологічного визначення кількісного та якісного складу мікробіоти фекалій, вмісту секреторного імуноглобуліну А (sIg A) й антитіл класу sIg A до ліпополісахариду (ЛПС) грамнегативних бактерій (анти-ЛПС-sIgA) у слині, концентрації фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α), моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (MCP-1), інтерлейкінів (ІЛ) -4, -10, -17, -18, -23 та ліпокаїну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL) у сироватці

крові. Крім того, пошукувачем проаналізовано вміст sIgA та активність мієлопероксидази (МПО) у фекаліях хворих на рПН, досліджено рівні sIgA, лактоферину, лізоциму та ФНП- α у сечі; досліджено показники оксидативного стресу.

Особливої уваги заслуговує визначення рівня колонізації *O. formigenes* товстого кишківника хворих на рПН та використані сучасні статистичні методи, які проведені за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc».

Висновки роботи достатньо обґрунтовані, конкретні, повністю відповідають поставленим задачам дослідження. Запропоновані практичні рекомендації базуються на результатах проведених досліджень та чітко сформульовані.

Наукова новизна результатів дослідження.

За результатами наукового дослідження автор сформулювала низку положень, які мають наукову новизну та практичне значення. Вперше продемонстрована надзвичайна частота гіпероксалурії у жінок з ПН, яка становить 80 %.

Здобувачем уперше продемонстровано, що наявність гіпероксалурії у хворих зі спорадичним перебігом ПН у 27,7 разів підвищує ризик формування рецидиву захворювання, а її екскреція понад 55 мг/д є достовірним предиктором розвитку рПН (чутливість тесту 89,6 %, специфічність – 88,7 %).

Визначено, що гіпероксалурія є фактором ризику прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на ПН за рахунок її асоціації зі зниженням ШКФ та підвищенням локальної та системної запальної реакції.

Пошукувачем підтверджено, що застосування АЛЗ у лікуванні хворих на ПН, у тому числі й довготривала антибіотикопрофілактика, призводить до знищення індигенної мікробіоти товстого кишківника (*Lactobacillus spp.* і *O. formigenes*) та втричі підвищує ризик формування гіпероксалурії.

Вперше досліджено стан колонізаційної резистентності кишківника хворих на ПН та доведено, що за наявності гіпероксалурії відбувається порушення кількісного складу індигенної мікробіоти й цілісності кишкового епітеліального бар'єру.

Автором вперше встановлено, що дефіцит індигенної мікробіоти кишківника ініціює розвиток оксидативного стресу.

Вперше продемонстровано ефективність призначення Нуклеїнату натрію у корекції оксидативних процесів, зменшенні сечової екскреції реноспецифічних ферментів та пригніченні активності основних медіаторів запалення й цитокінів, відповідальних за стан колонізаційної резистентності кишківника, що в результаті сприяє достовірному зниженню оксалурії у хворих на ПН.

Здобувач обґрунтувала доцільність застосування Симбіформу у хворих на ПН з гіпероксалурією за рахунок підвищення кількісного вмісту *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти товстого кишківника, зниження рівня екскреції оксалату та кількості рецидивів захворювання.

Практичне значення одержаних результатів.

Робота має суттєву практичну значущість. Здобувачем обґрунтовано доцільність включення доцільність визначення рівня добової екскреції оксалату у якості обов'язкового методу обстеження хворих на ПН, доведено необхідність мінімізації застосування фторхінолонів (левофлоксацину, ципрофлоксацину) у хворих на рПН.

Обґрунтовано ефективність та втілено у клінічну практику призначення Нуклеїнату натрію та Симбіформу у хворих на ПН з гіпероксалурією з метою зниження рівня екскреції оксалату та кількості рецидивів ПН.

Практичне значення одержаних результатів підтверджується, також, одержаним патентом на корисну модель та виданням інформаційного листа: (Колесник М. О., Степанова Н. М., Дріянська В. Є., Сташевська Н. В., Гайсенюк Ф. З. Спосіб лікування хворих на хронічний пієлонефрит з гіпероксалурією : патент на корисну модель (UA); № и 201301486,

08.02.2013; Оpub.10.07.2013, Бюл. № 13.- 4 с.), (Спосіб зниження екскреції оксалатів для профілактики рецидивуючого перебігу пієлонефриту. Інформаційний лист. 2016. № 206).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у лікувально-діагностичний процес відділення нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України» (м. Київ), відділення урології Київської обласної клінічної лікарні (м. Київ), Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (м. Київ), відділення нефрології обласної клінічної лікарні (м. Чернівці), відділення урології № 1 клінічного центру урології і нефрології ім. В. І. Шаповала (м. Харків), КРУ «КТМО «Університетська клініка» (м. Сімферополь).

Структура дисертації.

Дисертаційна робота Н.В. Сташевської подана за традиційною схемою, згідно діючих вимог департаменту атестації кадрів Міністерства освіти і науки України. Викладена українською мовою на 161 сторінках тексту і складається зі вступу, 4 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділи власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 134 найменувань (35 кирилицею і 99 латиницею). Роботу достатньо ілюстровано 15 таблицями і 45 рисунками, що дає можливість вільно орієнтуватися в тексті.

У вступі чітко визначена актуальність теми, мета і задачі дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи, зв'язок її з плановими науково-дослідними темами ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел, переважно останніх років. Огляд літератури розкриває стан проблеми та обґрунтовує науковий напрямок, вибраний автором в якості власного дослідження.

В розділі матеріали та методи дослідження представлено критерії включення та виключення з дослідження, дизайн наукової роботи, методологія чисельних використаних клініко-лабораторних, мікробіологічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних та статистичних методів дослідження. Наведено дані щодо віку пацієнток, включених у дослідження, наявності ускладнюючих факторів ПН, основних етіологічних чинників захворювання та застосованих підходів.

Третій розділ дисертації присвячений результатам власних досліджень та складається з чотирьох підрозділів. Автором проаналізовано частоту гіпероксалурії у хворих на ПН, її прогностичне значення у розвитку рецидивів захворювання та прогресування хронічної хвороби нирок. Продемонстровано ризик знешкодження *Lactobacillus spp.* та *O. formigenes* залежно від застосованих антибактеріальних лікарських засобів. Продемонстровано вплив дефіциту лактобактерій у складі мікробіоти кишківника на інтенсивність оксидативного стресу. Детально проаналізовано стан колонізаційної резистентності кишківника хворих та доведено необхідність відновлення еубіозу мікробіоти за допомогою пробіотиків. Звертає на себе увагу суттєва кількість застосованих у роботі цитокінів та медіаторів запалення, що підтверджує сучасність дисертації.

У четвертому розділі розглянуто ефективність застосованих лікувальних підходів. Детально проаналізовано вплив застосування Нуклеїнату натрію на складові колонізаційної резистентності кишківника, доведено необхідність включення пробіотику Симбіформ до комплексного лікування пацієнток з рПН.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень.

Завершують роботу висновки й практичні рекомендації, які у повній мірі відповідають поставленій цілі і задачам роботи і логічно впливають з проведених досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і

В розділі матеріали та методи дослідження представлено критерії включення та виключення з дослідження, дизайн наукової роботи, методологія чисельних використаних клініко-лабораторних, мікробіологічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних та статистичних методів дослідження. Наведено дані щодо віку пацієнток, включених у дослідження, наявності ускладнюючих факторів ПН, основних етіологічних чинників захворювання та застосованих підходів.

Третій розділ дисертації присвячений результатам власних досліджень та складається з чотирьох підрозділів. Автором проаналізовано частоту гіпероксалурії у хворих на ПН, її прогностичне значення у розвитку рецидивів захворювання та прогресування хронічної хвороби нирок. Продемонстровано ризик знешкодження *Lactobacillus spp.* та *O. formigenes* залежно від застосованих антибактеріальних лікарських засобів. Продемонстровано вплив дефіциту лактобактерій у складі мікробіоти кишківника на інтенсивність оксидативного стресу. Детально проаналізовано стан колонізаційної резистентності кишківника хворих та доведено необхідність відновлення еубіозу мікробіоти за допомогою пробіотиків. Звертає на себе увагу суттєва кількість застосованих у роботі цитокінів та медіаторів запалення, що підтверджує сучасність дисертації.

У четвертому розділі розглянуто ефективність застосованих лікувальних підходів. Детально проаналізовано вплив застосування Нуклеїнату натрію на складові колонізаційної резистентності кишківника, доведено необхідність включення пробіотику Симбіформ до комплексного лікування пацієнток з рПН.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень.

Завершують роботу висновки й практичні рекомендації, які у повній мірі відповідають поставленій цілі і задачам роботи і логічно випливають з проведених досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і

авторефераті. Результати дисертаційної роботи у повній мірі відображені у 23 наукових працях. Оформлено автореферат, який містить лаконічну вичерпну інформацію, яка ґрунтується на результатах дисертаційних досліджень.

Недоліки та зауваження дисертації.

У цілому, під час опрацювання дисертації та проведення її аналізу, робота справила позитивне враження. Дисертація не має принципових вад, але звертають увагу деякі недоліки. До зауважень можна віднести:

- 1) дисертація не позбавлена стилістичних недоліків і друкарських помилок, наприклад неповна відповідність умовних скорочень у тексті наведеному їх списку;
- 2) у огляді літератури описано ефективність рослинних лікарських засобів, таких як флавія та канефрон, що не знайшло відображення у подальшій роботі;
- 3) в дисертації містяться дублювання матеріалу рисунків та таблиць у тексті, що можна було б скоротити без суттєвого змінення змісту роботи.

Крім того, у рамках наукової дискусії бажано, щоб автор відповіла на наступні запитання:

- 1) У дисертації автор доводить, що часте застосування антибіотиків у пацієнток з рПН призводить до зниження *Lactobacillus spp.* і *O. formigenes* у загальній бактеріальній масі кишківника, що є причиною формування гіпероксалурії. Як Ви пояснюєте наявність гіпероксалурії у хворих зі спорадичним перебігом ПН?
- 2) Чому під час основного курсу антибактеріальної терапії Ви застосовували саме Нуклеїнат натрію?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що за об'ємом проведених досліджень, глибиною аналізу отриманих даних, їх новизною та практичним значенням дисертаційна робота Сташевської Наталії Вадимівни "Гіпероксалурія у хворих на

пієлонефрит: механізми формування та лікування” є завершеною науковою працею, яка містить нове вирішення наукового завдання, а саме – зменшення частоти рецидивування пієлонефриту у жінок шляхом вивчення механізмів формування гіпероксалурії та її корекції.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, достовірністю отриманих результатів, рівнем впровадження робота відповідає вимогам Постанови Кабінету міністрів України “Про порядок присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника” від 24 липня 2013 року № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37. – нефрологія.

Офіційний опонент:

доцент кафедри урології,
Національної медичної академії
післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика,
доктор медичних наук

А. І. Сагалевич

