

ВІДГУК
офіційного опонента Зуб Лілії Олексіївни
на рукопис дисертаційної роботи Сташевської Наталії Вадимівни
**“ГІПЕРОКСАЛУРІЯ У ХВОРИХ НА ПІСЛОНЕФРИТ: 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 посідає провідне місце у нозологічній структурі хронічної хвороби нирок. Висока розповсюдженість пієлонефриту серед жінок фертильного віку та його часте рецидивування потребує пролонгованого прийому антибактеріальних лікарських засобів та знижує якість життя пацієнтів.

Одним з головних завдань лікування хворих на пієлонефрит є зменшення запалення за допомогою антибіотикотерапії. Але глобальна проблема антибіотикорезистентності та відомі побічні ефекти антибактеріальних лікарських засобів вимагають пошуку нових альтернативних підходів до лікування і профілактики рецидивуючого пієлонефриту.

Гіпероксалурія є основним фактором ризику сечокам'яної хвороби, проте її клінічне значення у неформувачів конкрементів залишається невідомим.

Актуальність даного дисертаційного дослідження полягає в розробці нових підходів для зменшення частоти рецидивів хронічного пієлонефриту у жінок шляхом визначення механізмів формування гіпероксалурії та її лікування.

Важливість обраної теми підтверджується її зв'язком з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» і є фрагментом наукових 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.

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

Дисертаційна робота Сташевської Наталії Вадимівни виконана на належному науковому рівні із застосуванням сучасних методів дослідження, відповідних поставленим задачам. Основою достовірності отриманих результатів, обґрунтованості сформульованих висновків та рекомендацій є достатня кількість обстежених в динаміці жінок (197 хворих).

Висновки роботи обґрунтовані та повністю відповідають поставленим задачам дослідження. Практичні рекомендації чітко сформульовані і базуються на результатах проведених досліджень.

Наукова новизна результатів дослідження.

Робота є цілісним за задумом та комплексним за методами виконання науковим дослідженням. Аналіз результатів роботи дав змогу автору сформулювати ряд положень, які мають наукову новизну та характеризують оригінальність дослідження.

Наукова новизна, в першу чергу, полягає у визначенні колосальної частоти гіпероксалурії у жінок з піелонефритом, яка становить 80 %.

Здобувачем уперше продемонстровано, що наявність гіпероксалурії у хворих зі спорадичним перебігом піелонефриту (ПН) у 27,7 разів підвищує ризик формування рецидиву захворювання.

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 антибактеріальних лікарських засобів у лікуванні хворих на ПН, у тому числі й довготривала антибіотикопрофілактика, призводить до знищення індигенної мікробіоти товстого відділу кишківника (*Lactobacillus spp.* і *O. formigenes*) та втричі підвищує ризик формування гіпероксалурії.

Здобувачем вперше досліджено стан колонізаційної резистентності кишківника хворих на піелонефрит та доведено, що за наявності гіпероксалурії відбувається

порушення кількісного складу індигенної мікробіоти й цілісності кишкового епітеліального бар'єру.

Наукова цінність дослідження підвищується за рахунок впровадження ефективного лікування рецидивуючого пієлонефриту за допомогою Нуклеїнату натрію, який бере участь у корекції оксидативних процесів та пригніченні активності основних медіаторів запалення й цитокінів, відповідальних за стан колонізаційної резистентності кишківника, що в результаті сприяє зниженню оксалурії у хворих на ПН. Крім того здобувач обґрунтувала доцільність застосування Симбіформу у хворих на ПН з гіпероксалурією, пояснюючи це підвищенням кількісного вмісту *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти товстого відділу кишківника, зниженням рівня екскреції оксалату та кількості рецидивів захворювання.

Практичне значення отриманих результатів.

Практична цінність роботи полягає у розробці удосконалених стандартів діагностики гіпероксалурії, що дозволяє покращити результати лікування. Визначена необхідність досліджувати рівень добової екскреції оксалату у якості обов'язкового методу обстеження хворих на пієлонефрит, продемонстровано необхідність мінімізації застосування фторхінолонів (левофлоксацину, цiproфлоксацину) у хворих на рецидивуючий пієлонефрит.

Втілено у клінічну практику призначення Нуклеїнату натрію та Симбіформу у хворих на пієлонефрит з гіпероксалурією з метою зниження рівня екскреції оксалату та кількості рецидивів захворювання.

Практичне значення одержаних результатів підтверджується також одержаним патентом на корисну модель та виданням інформаційного листа: (Колесник М. О., Степанова Н. М., Дріяньська 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.

Робота була виконана на базі ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Всього обстежено 197 жінок з піелонефритом, з них з гіпероксалурією 157 пацієнток.

У вступі викладено актуальність теми, мету дослідження, для досягнення якої поставлено шість завдань: визначення частоти гіпероксалурії у хворих на піелонефрит та її клінічного значення; дослідження впливу застосування антибіотикотерапії на рівень колонізації індигенної мікробіоти, у тому числі й оксалатдеградуючими бактеріями, кишківника хворих на піелонефрит; дослідження колонізаційної резистентності кишківника хворих на ПН залежно від наявності гіпероксалурії; аналіз впливу дефіциту лактобактерій у складі мікробіоти кишківника на інтенсивність оксидативного стресу; обґрунтування доцільності застосування Нуклеїнату натрію у хворих на рецидивуючий піелонефрит (рПН) з гіпероксалурією та оцінка його ефективності; визначення ефективності відновлення біоценозу

кишківника за допомогою пробіотика у лікуванні гіпероксалурії та профілактиці рецидивів ПН.

Правильно представлені об'єкт і предмет дослідження, презентована наукова новизна роботи, практична цінність, результати впровадження наукових здобутків дисертанта, оприлюднення отриманих даних.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз 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 характеристику 197 хворих на пієлонефритта методів, використаних в процесі їх обстеження: клініко-лабораторних, мікробіологічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних та статистичних. Їх спектр відповідає сучасному світовому науковому рівню, дозволяє досягнути мету і вирішити завдання дисертаційного дослідження. Кількість обстежених хворих дозволила отримати статистично достовірні результати.

Третій розділ дисертації присвячений результатам власних досліджень та складається з чотирьох підрозділів. Автором проаналізовано частоту гіпероксалурії у хворих на пієлонефрит, 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. Виявлено та продемонстровано вплив дефіциту лактобактерій у складі мікробіоти кишківника на інтенсивність оксидативного стресу. Визначено стан колонізаційної резистентності кишківника хворих та доведено необхідність відновлення еубіозу мікробіоти за допомогою пробіотиків з метою зниження рівню оксалурії.

Четвертий розділ роботи присвячений аналізу застосованих підходів до лікування хворих на рецидивуючий пієлонефрит з гіпероксалурією. Проаналізовано вплив застосування Нуклеїнату натрію на складові колонізаційної резистентності кишківника, продемонстровано ефективність включення пробіотика Симбіформ до

комплексного лікування пацієток з рПН, що підтверджується результатами проведеного дослідження.

Обговоренню результатів дослідження присвячений розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження, в якому автор порівнює отримані результати з даними інших авторів. Гарно представлений полемічний компонент даного розділу прикрашає роботу та надає даному дисертаційному дослідженню великого значення.

Висновки та практичні рекомендації обґрунтовані, є досить конкретними і повністю відповідають поставленим завданням дослідження.

Виклад змісту дисертації логічний, послідовний.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Результати дисертаційної роботи відображені у 23 наукових працях. Оформлено автореферат, який ґрунтується на результатах дисертаційного дослідження та містить вичерпну інформацію.

Недоліки та зауваження дисертації.

- ✓ До недоліків даної роботи слід віднести деякі русизми та стилістичні помилки (наприклад, на протязі – правильно «протягом»; товстий кишківник – правильно «товстий відділ кишківника» і т.д.), але їх небагато по всьому тексту дисертації.
- ✓ У розділі «Огляд літератури» деякі досить великі абзаци не мають посилань на літературні джерела.
- ✓ У дисертації не висвітлено докладно питання дотримання особливих дієтичних рекомендацій за наявності оксалурії, що прикрасило б роботу.

Але наведені зауваження та недоліки не є принциповими та не знижують велику цінність роботи, її визначне практичне та теоретичне значення.

При ознайомленні з дисертацією виникли наступні запитання:

- 1). Що на Вашу думку, все ж таки, призводить до прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на пієлонефрит, гіпероксалурія чи порушення еубіозу кишківника?
- 2). Враховуючі отримані результати дослідження щодо збільшення ризику

формування гіпероксалурії у разі застосування фторхінолонів, які антибактеріальні лікарські засоби Ви рекомендуєте призначати?

3). В дисертації не приділяється належне значення особливим дієтичним рекомендаціям за наявності оксалурії. Чи рахуєте Ви, що дієта у даному випадку не має особливого значення?

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 має велику теоретичну та практичну цінність так як дає можливість покращити ефективність лікування хворих на рецидивуючий пієлонефрит 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:

Професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб,
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Вищий державний навчальний заклад України
Буковинський державний медичний університет
Сторінка 1 з 1
Засвідчую: Учений секретар
Підпис: [Підпис]



Л. О. Зуб