

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



*Ивченко*

« 30 » *июня* 2022 г.

рег. № 4/16/563

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Четверикова Андрея Валерьевича «Влияние инфекции на мочевое камнеобразование у больных уролитиазом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 – урология и андрология

#### Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Мочекаменная болезнь остается актуальной интернациональной проблемой. Во многих странах мира, в том числе и России, неблагоприятные эндемичные регионы и социально-бытовые условия, предрасполагающие к росту заболеваемости, высокая частота встречаемости у трудоспособной возрастной группы населения, высокий процент рецидивов заболевания являются катализатором роста интереса научного сообщества к этой проблеме и определяют необходимость поиска новых подходов в диагностике и лечении больных с этим заболеванием.

Уролитиаз является одним из древнейших заболеваний, известных медицине, однако механизмы образования и развития камней остаются в значительной степени неясными. Исторически нефролитиаз поражал пожилых мужчин, но в настоящее время все чаще встречается в более раннем

*Н/о*

возрасте. Среди всех возрастных групп наибольший прирост ежегодной заболеваемости нефролитиазом, по данным иностранной литературы, приходится на подростков, что усугубляется 50% частотой рецидивов симптоматических камней в течение 5 лет после постановки диагноза. За последние два десятилетия в результате последних технологических достижений было разработано и внедрено в повседневную клиническую практику множество теорий и стратегий как хирургического, так и нехирургического лечения мочекаменной болезни. Однако само наличие камней нередко определяет необходимость проведения различных дорогостоящих обследований и хирургических вмешательств, на которые ежегодно тратятся миллиарды бюджетных средств, что безусловно определяет экономическую значимость проблемы.

Несмотря на большое количество проводимых исследований и развитии методов диагностики, в настоящее время нет единого взгляда на патогенез развития мочекаменной болезни. Наблюдения одних авторов определяют основным механизмом для формирования камней перенасыщение мочи, другие рассматривают бляшки Рэндалла как источник образования камней. Альтернативным инициатором уrolитиаза рассматривают бактерии, продуцирующие уреазу, нанобактерии. Последние годы все больше знаний накапливается о кишечной микробиоте, вероятно, оказывающих как положительное, так и отрицательное влияние не только на здоровье в целом, но и на отдельные его системы. Однако данных о микробиоте мочи крайне мало.

Все вышесказанное указывает на недостатки в понимании этиологии и эпидемиологии заболевания, имеющиеся пробелы в доказательствах, лежащих в основе решений о способах обследования и нехирургического лечения. Данное исследование предлагает возможность для устранения этих пробелов с целью улучшения результатов, в том числе предиктивного, обследования этой уязвимой группы населения, а именно позволяют в новом аспекте рассмотреть патогенез образования мочевых конкрементов и

открывает дополнительные горизонты персонифицированной и предиктивной медицины в отношении лечения пациентов с уролитиазом.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа обладает несомненной научной новизной. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации базируются на достаточном клиническом материале с применением комплекса современных и адекватных поставленным задачам методов обследования пациентов, а полученные результаты полностью отражены в выводах и практических рекомендациях диссертационного исследования.

Автором впервые методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии определен спектр микробиоты мочи и мочевых камней, полученных от больных уролитиазом, определены его качественные и количественные характеристики. Для диагностики микробиоты использован относительно новый для урологии и микробиологии метод – газовой хроматографии масс-спектрометрии, который в сравнении с рутинным обследованием, позволяет выявлять таких представителей как анаэробные бактерии, вирусы и грибы, которые безусловно способны участвовать в процессах образования камней.

При оценке количественных показателей микробиоты мочи автором выявлена разница характеристик микробиоты у пациентов с первичным и рецидивным уролитиазом в сравнении с группой здоровых лиц. Следует отметить высокие показатели уровня достоверности при статистической обработке полученного материала.

Автором в работе также использован метод динамического светорассеивания, с помощью которого определены характеристики белка Тамма-Хорсфалла у пациентов с различными типами уролитиаза. При этом, у пациентов с рецидивным уролитиазом отмечены крайне большие размеры

молекулярных комплексов, которые в 15 раз превышают молекулы белка Тамма-Хорсфалла здоровых людей.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Результаты диссертационного исследования имеют явную практическую направленность. В работе убедительно показана диагностическая достоверность примененного метода газовой хроматографии масс-спектрометрии в сравнении со стандартно используемым методом бактериологических посевов, позволяющих определять лишь представителей аэробных бактерий.

Особо значимым из определенных качественных различий в составе микробиоты мочи по данным газовой хроматографии масс-спектрометрии следует отметить наличие у пациентов с мочекаменной болезнью бактерий семейства Eubacterium и вируса Human gammaherpesvirus 4, при отсутствии их в моче здоровых людей.

Автору удалось установить и статистически доказать взаимосвязь количественных показателей микробиоты (уровень общей микробной нагрузки) с размером молекулы белка Тамма-Хорсфалла. В работе найден, аргументирован и представлен индекс риска камнеобразования, приведены примеры клинического его применения. Следует отметить высокую ценность найденного индекса, который позволит распределить пациентов по группам риска развития мочекаменной болезни и вероятного рецидива заболевания.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

Указатель литературы содержит 157 отечественных и 68 иностранных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 18 рисунками.

Во введении раскрыт вопрос актуальности и практической значимости проекта, четко определены цели и задачи работы, а также основные положения выносимые на защиту.

В первой главе «Современные проблемы мочекаменной болезни» приведен подробный анализ современных взглядов на проблему уролитиаза, приведены описания принятых гипотез причин камнеобразования, рассмотрены вопросы минерального состава и структуры конкрементов, принципы классификации мочекаменной болезни. Особое внимание в литературном обзоре уделено современному представлению в отношении факторов оказывающих влияние на процесс формирования камней (стабилизаторы коллоидного состава мочи, мочевиная инфекция и ее взаимосвязь с уреазопродуцирующими микроорганизмами), освещены современные взгляды на участие наночастиц в процессах камнеобразования.

Во второй главе подробно изложена характеристика пациентов, дано подробное описание методов исследований, использованных в работе. В качестве специальных методик применялись газовая хроматография масс-спектрометрия, метод динамического светорассеивания, метод рентгенофазного анализа, электронно-эмиссионная микроскопия конкрементов. Представлен алгоритм и основные принципы работы, доступно и просто раскрыт дизайн исследования.

Третья и четвертые главы посвящены оценке полученных данных. Исследуемые показатели детально интерпретированы и представлены в виде понятных иллюстраций. Сравнение полученных данных у разных групп пациентов наглядно демонстрирует, что микробиота мочи имеет полимикробный спектр и влияет на развитие и течение уролитиаза у пациентов с мочекаменной болезнью.

В пятой главе «Интегральный лабораторный показатель риска камнеобразования» изложены результаты аналитической статистики

полученного материала. Представлены данные изменения размеров белка Тамма-Хорсфалла у пациентов мужского и женского пола, а также разных возрастных групп. Выявлена корреляция между уровнем общей микробной нагрузки при гендерном распределении пациентов. Установлено, что у женщин уровень общей микробной нагрузки выше, чем у мужчин. Обнаружена прямая положительная корреляция уровня общей микробной нагрузки и размера комплексов белка Тамма-Хорсфалла, что позволило автору предложить индекс риска камнеобразования, позволяющий оценить степень риска возможного рецидива образования камней, либо первичного формирования конкрементов. Приведены примеры клинического использования найденного индекса.

Анализ представленной работы показывает, что структура и содержание диссертации находятся в логическом единстве и соответствуют поставленной цели и задачам. Выводы диссертации являются обоснованными, сформулированы конкретно, логично вытекают из полученных материалов. По результатам работы автором подготовлены конкретные практические рекомендации. Достаточное количество клинических наблюдений (273 пациента, включенных в исследование), использование современных лабораторных и инструментальных методов обуславливают высокую степень достоверности полученных результатов.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание работы и оформлен в соответствии с требованиями. По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, из них 4 в журналах, из списка ВАК РФ.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Особый интерес вызывают выявленные методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии некультивируемые микроорганизмы

(анаэробы, вирусы и грибы) в моче, на долю которых по данным автора приходится более  $\frac{1}{2}$  микробиоты, что невозможно было выявить используемыми в рутинной практике методами. Предложенный интегральный показатель (индекс риска камнеобразования) позволяет на новом уровне оценивать степень риска рецидива заболевания, что несомненно улучшит результаты проводимого лечения.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы могут быть применены в широкой клинической практике урологов, терапевтов, инфекционистов как стационарного, так и амбулаторного звена, что позволит улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с мочекаменной болезнью. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы при проведении циклов повышения квалификации и семинаров.

Результаты работы обсуждались на конференциях различного уровня, изложены в рецензируемых научных изданиях. Автором опубликовано 14 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ в качестве изданий для опубликования результатов диссертационных исследований.

### **Замечания к работе**

Диссертация выполнена на хорошем теоретическом и методическом уровне, посвящена актуальной проблеме современной клинической медицины. В качестве замечаний по диссертационной работе можно отметить отдельные стилистические погрешности и опечатки, не снижающие общей положительной оценки работы. При изучении работы возникли следующие вопросы к диссертанту, которые хотелось бы обсудить:

1. Среди большого количества микроорганизмов, обнаруживаемых при газовой хроматографии-масс-спектрометрии, какая микрофлора

отвечает за инициализацию кристаллогенеза и дальнейший рост и развитие уролита?

2. В работе показано, что у пациентов с рецидивным уролитиазом обнаруживаются высокие показатели общей микробной нагрузки. Необходимо ли всем таким больным проводить эрадикацию инфекционного фактора с целью снижения частоты повторного камнеобразования?
3. Учитывалось ли в интегральном лабораторном показателе экскреция камнеобразующих веществ и ингибиторов кристаллизации. Если нет, то почему?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Четверикова Андрея Валерьевича на тему «Влияние инфекции на мочевое камнеобразование у больных уролитиазом», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 – урология и андрология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение важной задачи – определена роль инфекционного фактора в патогенезе формирования камней, что позволило найти интегральный лабораторный показатель, обеспечивающий индивидуальный подход к медикаментозной терапии уролитиаза.

По своей актуальности, научно-практической новизне, значимости и объёму выполненных исследований работа в полной мере соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 – Урология и андрология.



Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры урологии ФГБВОУ  
ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол  
заседания № 11 от «30» июня 2022 года.

Профессор кафедры урологии

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
доктор медицинских наук

П.А. Бабкин

Заместитель начальника кафедры урологии

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
кандидат медицинских наук, доцент

А.А. Сиваков

Подпись Бабкина П.А. и Сивакова А.А. заверяю

Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ  
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ  
АКАДЕМИИ  
И. Миличенко

Адрес ведущей организации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6,  
тел. (812)292-32-73, e-mail: [vmeda-nio@mail.ru](mailto:vmeda-nio@mail.ru), <http://www.vmeda.org>

