

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

**доктора медицинских наук доцента Фадеева Владимира Александровича на диссертацию Гордеева Виктора Викторовича на тему: «Выбор комбинированной терапии симптомов нижних мочевых путей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – урология.**

#### **1.Актуальность темы исследования.**

В последние годы в популяции современных мужчин наблюдается выраженный рост частоты проявлений симптомов нижних мочевых путей (СНМП), сочетающихся с рядом других соматических состояний. При этом наиболее значимым проявлением СНМП и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), которое существенно влияет на качество жизни больных, является именно ночное мочеиспускание – ноктурия. Более чем у половины мужчин отмечаются симптомы, связанные с накоплением мочи, тогда как симптомы опорожнения наблюдаются примерно у 25% пациентов. Установлено, что у большинства мужчин с СНМП наблюдается комбинация проявлений данной патологии.

При усилении выраженности проявлений СНМП возрастают ограничения повседневной активности, что, безусловно, снижает физическое и психическое благополучие пациентов. Показано, что примерно треть мужчин с СНМП чувствуют себя неудовлетворенными или испуганными вследствие наличия у них проявлений этой патологии.

Доказано, что у больных с учащённым ночным мочеиспусканием на фоне пониженной концентрации мелатонина в ночное время происходит увеличение уровней катехоламинов, артериального натрийуретического полипептида, артериального давления и объёма мочи. Ноктурия является полиэтиологичным состоянием, которое возникает, в том числе из-за расстройства сна, вызванным дефицитом мелатонина.

Не вызывает сомнений, что диагностика и лечение СНМП являются междисциплинарной проблемой. В качестве основных задач ведения данной категории больных специалисты указывают на необходимость улучшения качества их жизни, облегчение симптоматики и профилактику осложнений данной патологии. Однако до настоящего времени результаты исследований по изучению и идентификации наиболее важных факторов риска прогрессирования СНМП не дали окончательного ответа на вопрос – какие из этих факторов могут послужить предикторами выбора того или иного способа лечения. В то же время на основании данных ряда клинических исследований показано, что комбинированная терапия этой патологии обладает высокой эффективностью, хотя окончательного подхода к обоснованию и выбору алгоритма лечения больных СНМП до настоящего времени не выработано. Все это определяет необходимость проведения тщательного анализа результатов сравнительной оценки применения комбинированной терапии в лечении данной категории пациентов, а по его результатам - модификации используемых схем лечения. Вышеизложенное позволяет считать актуальной тему рассматриваемой работы.

## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертация выполнена на высоком методологическом уровне, автором проведен анализ результатов обследования и лечения 389 мужчин, при этом на первом этапе автором оценены данные 171 больного с СНМП/ДГПЖ, получавших ранее лечение по поводу основного диагноза, после которого не было отмечено выраженного положительного эффекта в отношении эпизодов ночного мочеиспускания. Затем, на втором этапе работы осуществлялось лечение и наблюдение 218 пациентов с рефрактерной ноктурией, в ходе которого была произведена оценка эффективности комбинации консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с применением снотворного средства у этих больных. Реализованный автором



дизайн работы позволил ему сопоставить данные пациентов, которым проведено лечение с использованием различных схем фармакотерапии.

Представленные результаты убедительно свидетельствуют о том, что использование снотворного средства в комбинации с альфа-адреноблокаторами и М-холинолитиками при ноктурии и нарушении сна у лиц с доброкачественной гиперплазией предстательной железы является патогенетически обоснованным и эффективным видом консервативной терапии, о чем свидетельствует более выраженное, чем при использовании стандартного лечения, снижение показателей I-PSS, N-QoL, количества дневных и ночных мочеиспусканий, уменьшение выраженности бессонницы по показателю AIS и повышение уровня экскреции 6-оксимелатонина.

Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированные автором, соответствуют поставленным в работе задачам.

### **3. Достоверность и новизна исследований полученных результатов**

Результаты работы основаны на достаточном по объему материале с использованием данных клинического и инструментального обследования, а также динамического наблюдения больных с симптомами нижних мочевых путей. Автором использованы адекватные методы статистической обработки полученных данных, в частности, для количественной характеристики выраженности и оценки значимости взаимосвязей между изменениями характеристик мочеиспускания и качества жизни больных с СНМП и инсомнии был выполнен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Представлены новые данные о том, что инсомния наблюдается у 92% у пациентов с рефрактерной ноктурией, при этом пробуждение в течение сна является наиболее значимой проблемой для этих больных - установлено, что у 63% мужчин пробуждение в течение сна обусловлено ноктурией. Показано преобладание умеренной и тяжелой формы бессонницы у пациентов с учащённым ночным мочеиспусканием.

Впервые продемонстрировано, что уровень ночной экскреции 6-оксимеланотина у лиц с ноктурией и инсомнией отрицательно коррелирует с выраженностью бессонницы, количеством ночных мочеиспусканий, показателями шкал I-PSS и N-QoI, эти данные служат подтверждением клинико-патогенетической взаимосвязи между учащённым ночным мочеиспусканием и инсомнией.

Продemonстрировано, что применение снотворного средства в комбинации с альфа-адреноблокаторами и М-холинолитиками при ноктурии и нарушении сна у лиц с доброкачественной гиперплазией предстательной железы является патогенетически обоснованным и клинически эффективным вариантом консервативной терапии СНМП. Частота и выраженность нежелательных явлений при этом сопоставимы с таковыми при использовании лекарственных средств, которые входят в традиционные схемы лечения рассматриваемой в работе патологии.

#### **4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Результаты выполненной работы позволяют значительно повысить эффективность диагностики и лечения больных СНМП. Автором показано, что в рамках первичного обследования больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, учащённым ночным мочеиспусканием и бессонницей следует использовать анкетирование по шкалам I-PSS и AIS с целью выявления преобладающего компонента симптомов нижних мочевых путей и определения формы инсомнии. При этом у данной категории пациентов рекомендовано проведение консультации невропатолога и определение концентрации мочевого 6-сульфатоксимелатонина с последующим назначением снотворного средства.

Показано, что при отсутствии эффективности стандартной фармакотерапии больным с доброкачественной гиперплазией предстательной



железы, проявлениями ноктурии и инсомнии следует назначать комбинированное лечение длительностью до одного месяца. Установлено, что назначение антиинсомнического средства у пациентов с учащённым ночным мочеиспусканием и бессонницей является безопасным методом лечения симптомов нижних мочевых путей.

На основании полученных данных автором определены показания и противопоказания, разработаны оптимальные способы комбинированной терапии больных с СНМП/ДГПЖ и бессоннице.

Следует полагать, что применение на практике апробированных в представленной работе схем медикаментозного лечения этих больных будет способствовать увеличению продолжительности и качества их сна и соответственно нормализации социального и профессионального функционирования пациентов и улучшению качества их жизни.

## **5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Представленные в диссертации материалы дают основание рекомендовать включение антиинсомнических препаратов в комбинированную терапию с применением альфа-адреноблокаторов у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при объёме предстательной железы до 50 см<sup>3</sup> при наличии проявлений ноктурии и инсомнии с преобладанием обструктивного компонента СНМП и отсутствием симптомов гиперактивности мочевого пузыря.

Мужчинам с ноктурией с целью коррекции основных клинических проявлений целесообразно назначение залеплона в дозировке 5 мг/сут.

Безусловно, необходимо распространить представленный в работе опыт для использования в других учреждениях и отделениях урологического профиля, а также специалистами кафедр урологии медицинских вузов для проведения занятий на циклах усовершенствования.

Важным представляется оформление полученных результатов в методических рекомендаций для использования в практической деятельности.

#### **6. Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций и представляет собой завершенный научно-исследовательский труд.

#### **7. Характеристика публикаций автора по теме диссертации**

Основные положения диссертации отражены в 4 печатных работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК для публикаций материалов диссертационных исследований.

**8. Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.** В автореферате отражены основные результаты исследований, представленных в диссертации.

**9. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.** Работа оформлена в соответствии с требованиями п.9 «Положения» ВАК, написана грамотно. Принципиальных замечаний нет.

Есть несколько вопросов дискуссионного характера, не влияющих на общую положительную оценку работы: в какой мере предложенные Вами схемы терапии являются применимыми в рамках всей популяции больных СНМП? Могут ли они заменить использование других вариантов консервативной терапии, используемых в настоящее время в этой патологии?

#### **Заключение**

Диссертация Гордеева В.В. «**Выбор комбинированной терапии симптомов нижних мочевых путей**» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук представляет собой законченной научно-квалификационный труд, в котором содержится решение научной задачи, актуальной для урологии – выполнено обоснование и сравнительная оценка



клинической эффективности и безопасности метода комбинированной терапии симптомов нижних мочевых путей.

Работа Гордеева В.В. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждениях ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.23 – урология.



Фадеев Владимир Александрович

доктор медицинских наук доцент

профессор кафедры урологии

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный

медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

«3» 07 2017 г.

Подпись доцента Фадеева В.А. заверяю



*Ученый секретарь университета  
Артёмов И.В.*

Почтовый адрес: Россия, 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
fad\_ur\_75@mail.ru, 8 (812) 303-50-00