

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора (3.1.13 Урология и андрология), заведующего кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Зырянова Александра Владимировича** на диссертационную работу **Гоняева Артема Романовича** «Совершенствование методов визуализации состояния мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом и эффективности его восстановления» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 Урология и андрология

Актуальность темы диссертации

Проблема своевременного эффективного лечения позднего лучевого цистита (ПЛЦ) остается одной из важнейших в современной клинической урологии. Вообще лучевой цистит болезнь необратимая, постоянно прогрессирующая, с поражением не только слизистой оболочки мочевого пузыря, но всех его слоев. При этом понятие мочетканевого барьера, как комплекс защиты тканей мочевого пузыря от проникновения токсичных продуктов, содержащихся в моче включает в себя наличие барьерной функции уротелия за счет его плотной упаковки, барьерной функции подслизистого слоя, за счет нейтрализации и удаления токсичных продуктов, проникающих через уротелий и барьерной функции детрузора за счет переработки и удаления поврежденных клеточных структур, возникающих при контакте с токсическими компонентами мочи. Поэтому в клинической урологии назрела острая необходимость разработки комплексного симптоматического и этиопатогенетического лечения, оценка результатов которого должна проходить через визуальные и количественные параметры.

В этой связи очень актуальной представляется диссертационная работа Гоняева А.Р., которая посвящена совершенствованию методов диагностики состояния мочетканевого барьера мочевого пузыря при позднем лучевом цистите у женщин, путем использования результатов ПЭТ/КТ сканирования всего тела с ^{11}C -холином, позволяющего оценить состояние его метаболизма в стенке мочевого пузыря, коррелирующего с выраженностью ультраструктурного нарушения мочетканевого барьера и использовать этот цифровой показатель в качестве показателя активности воспаления и эффективности проводимого лечения.

Новизна выполняемого исследования обоснована несколькими факторами

Во-первых, получены новые данные о роли нормогликемической референсной глюкозурии и бактериального фактора в реализации клинико-лабораторных проявлений позднего лучевого цистита у женщин, что важно учитывать при планировании этиопатогенетической терапии.

Во-вторых, показано наличие гистоморфологических и ультраструктурных корреляций в проявлениях нарушения мочетканевого барьера у женщин и их влияния на его восстановление различных схем лечения.

В-третьих, по данным неинвазивной совмещенной ПЭТ/КТ томографии с ^{11}C -холином выявлено визуальное и количественное повышение молекулярно-клеточного метаболизма в стенке мочевого пузыря, отражающее клинико-лабораторные, инструментальные и цитоморфологические проявления позднего лучевого цистита.

В-четвертых, показано, что стандартное симптоматическое лечение женщин с поздним лучевым циститом, дополненное инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки, содержащим гиалуроновую кислоту в сочетании с приемом фитокомплекса нивелирует клинические, лабораторные, инструментальные проявления

воспаления мочевого пузыря и сокращает количество рецидивов в течении года наблюдения в 2 раза.

Ценность для науки и практики результатов исследования

Суммируя вышесказанное, работа безусловно является новой и имеет очень важное фундаментальное и практическое значение. Так, в результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования, с применением высокотехнологичного метода совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{11}C -холином изучена визуальная картина региона поражения и выраженность проявлений позднего лучевого воспаления мочевого пузыря у женщин, результаты которого сопоставимы с инвазивными инструментальными исследованиями, что может быть использовано в дополнении к биопсии и в качестве альтернативы при невозможности ее проведения.

По сравнению со стандартными методами лечения позднего лучевого цистита у женщин, включение в комплексную терапию инстилляций мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту в сочетании с приемом фитокомплекса наиболее эффективно купирует воспаление за счет восстановления ультраструктуры мочетканевого барьера, что увеличивает продолжительность безрецидивного течения позднего лучевого цистита.

Гоняев А.Р., полагаясь на результаты работы, представил практические рекомендации, на основании которых, среди женщин с клиникой позднего лучевого цистита, при выявлении бактериального фактора воспаления, на фоне нормогликемической референсной глюкозурии, антибактериальную терапию рекомендуется проводить под контролем содержания глюкозы в моче. Женщинам с клинико-лабораторными проявлениями позднего лучевого цистита, в рамках планового ПЭТ/КТ сканирование всего тела с ^{11}C -холином, рекомендуется проводить визуальную и количественную оценку молекулярно-клеточного метаболизма в стенке мочевого пузыря, для определения состояния его мочетканевого барьера. В комплекс терапии

женщин, с проявлениями позднего лучевого цистита, для повышения эффективного восстановления мочетканевого барьера, стандартное симптоматическое лечение рекомендуется дополнять инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки, содержащим гиалуроновую кислоту, в сочетании с приемом фитокомплекса, обладающего сахароснижающим эффектом. Это может существенно повысить эффективность проводимого лечения.

Оценка содержания, завершённости и оформления диссертации и автореферата.

Работа **Гоняева А.Р.**, изложена на 144 страницах машинописного текста, имеет высокую степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации. Работа представляется очень цельной, логично сформированной и структурированной. Она состоит из введения, главы обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 26 таблиц, 37 рисунков. Список литературы включает отечественных 33 и 109 иностранных авторов.

Во введение автором определена актуальность выполнения исследования, обозначены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, а также указан личный вклад соискателя.

Дизайн диссертации сформирован по монографическому типу, где первая глава посвящена научному обоснованию проблемы и наличию литературных данных о попытках ее разрешения. Раскрывая проблему лучевого цистита **Артем Романович** ясно очертил круг нерешенных задач в

данной области, еще раз наглядно продемонстрировав актуальность выбранной темы исследования.

Вторая глава. Материалы и методы исследования, посвящена клинической характеристике, методам обследования пациентов со статистической обработкой полученного материала. В диссертационном исследовании приняли участие 136 пациенток с поздним лучевым циститом, которые были рандомизированы в 3 подгруппы 30 здоровых женщин группы сравнения. За исключением оценки результатов общеклинических исследований, в работе использованы современные методы диагностики: более детальная оценка бактериологического посева мочи, количественное определение уровня глюкозы в моче, проведены специальные иммунологические и иммуногистохимические исследования. Кроме этого, в работе впервые проведена оценка результатов ПЭТ КТ томографии с 11 С холином, а также проведена электронная ультраструктурная просвечивающая и сканирующая микроскопия биоптата стенки мочевого пузыря.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Проводится анализ клинических и лабораторных проявлений позднего лучевого цистита. При микроскопическом исследовании мочи у половины пациенток с ПЛЦ, визуально клинический лаборант верифицировал наличие бактериальных клеток, что совпадало с наличием глюкозы в моче в рамках референсных показателей и указывало на реализацию сочетанного бактериально-лучевого воспаления мочевого пузыря. Несмотря на отсутствие гипергликемии, различно выраженная глюкозурия в рамках референсных показателей у 62,5% ассоциировалась с обнаружением бактерий. Оценивается роль бактериального фактора, в реализации клинических и лабораторных проявления позднего лучевого цистита. Среди женщин с ПЛЦ глюкозурия в пределах референсных значений $0,6 \pm 0,25$ наблюдалась у 62,5% (85 пациентов). При этом количество глюкозы в моче менее 0,03 ммоль/л не

сопровождалось появлением бактерий в моче, а от 0,4 ммоль/л до 0,8 ммоль/л во всех случаях совпадало с бактериурией и нарастанием общего микробного числа и появлением симптомов нижних мочевых путей. Автор отмечает, что изменения в стенке мочевого формируются за счет снижения площади эпителиального покрова на 38,6%, с образованием в строме воспалительного инфильтрата, с участием клеток с экспрессией CD20, CD138, LIF-фактора, повышение индекса ИРИ. Для ПЛЦ оказалось характерным деформация уротелиальных клеток с их шероховатостью и расширением межклеточных пространств, увеличение интерстициального межклеточного пространства, сопровождающегося появлением рыхлой внеклеточной соединительной ткани в собственной пластинке с лейкоцитарной ее инфильтрацией, что является одним из патологически значимых элементов, снижающих состоятельность мочетканевого барьера. Была показана клиническая и прогностическая значимость позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии мочевого пузыря ^{11}C -холином у женщин с поздним лучевым циститом. Это исследование было проведено у представителей каждой когорты. В результате сделан вывод о том, что молекулярно-клеточный метаболизм ^{11}C -холина в стенке здорового мочевого пузыря в процессе физиологического наполнения был значительно ниже, чем при позднем лучевом поражении, вследствие дополнительного механизма насыщения мочевого пузыря, за счет нарушения его мочетканевого барьера

В главе 4 дается анализ эффективности различных схем лечения у женщин с лучевым циститом. Проводится анализ корреляционных взаимосвязей клинических, лабораторных и гибридных морфофункциональных показателей у женщин с поздним лучевым циститом. Интересно, что при наблюдении в течение 12 месяцев за обследованными, в рамках настоящей работы женщинами, рецидив позднего лучевого цистита среди 83 женщин, получавших стандартную схему лечения имел место у 78 (93,8%), среди 24 женщин, получивших стандартное лечение в сочетании

с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту наблюдался у 19 (79,2%), а среди получивших стандартное лечение в сочетании с инстилляциями мочевого пузыря раствором, содержащим гиалуроновую кислоту и приемом фитокомплекса у 18 пациенток (62,1%). Таким образом, сочетание стандартного лечения позднего лучевого цистита с инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным раствором, содержащим гиалуроновую кислоту и приемом фитокомплекса, обладающим противовоспалительным и сахароснижающим свойствами оказалось не только более эффективным в клиническом плане, но и в отношении частоты проявления рецидивов, что достоверно повышало качество жизни этих женщин.

Заключение представляет собой резюме проведенного исследования и осмысление полученных результатов с обозначением нерешенных в рамках настоящего исследования проблем. И это очень важный момент представленного научного исследования. Установлено, что более перспективным для внедрения в клиническую практику является продвижение неинвазивного метода ПЭТ/КТ молекулярно-клеточного анализа состояния мочетканевого барьера в стенке мочевого пузыря, а также оценки эффективности проводимого лечения, результаты которого сопоставимы с данными иммуногистохимического и ультраструктурного изучения биопсийного материала.

Практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований и могут быть реализованы в практическом отечественном здравоохранении.

Аннотация в полном объеме соответствует основным данным, представленным в диссертации, и отражает ее наиболее существенные положения, выводы и рекомендации.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет.

В плане дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Чем регламентирован стандарт лечения лучевого цистита?
2. Каковы причины повышения уровня глюкозы в моче, если у пациенток нет сахарного диабета?
3. Почему такой разброс возраста пациенток в исследуемых группах?

**Полнота опубликования основных результатов диссертации и
соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам
диссертации**

Исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. Спектр функциональных, инструментальных, ультраструктурных и лабораторных исследований, используемых в работе, соответствует самому современному уровню технологий. Научные положения, выносимые на защиту и выводы диссертации соответствуют поставленной цели и задачам. Они отражают содержание работы, аргументированы, убедительны, логичны и следуют из представленных в работе данных.

Результаты диссертационного исследования **Гоняева А.Р.**, в полной мере представлены в научной медицинской печати. Так они опубликованы в виде 9 печатных работ, 4 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ по специальности 3.1.13 Урология и андрология.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки), а результаты проведенного исследования – области исследования специальности, конкретно – пункту 1. Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний; пункту 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний; пункту 3. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения

урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

Личный вклад автора.

Лично автором разработан дизайн исследования, проведен литературный научный поиск, определены цели и задачи, выполнен сбор и обработка первичного материала с систематизацией и статистической обработкой полученных первичных и итоговых данных. Самостоятельное написание текста диссертации с формулировкой основных положений, выносимых на защиту, обозначение выводов и практических рекомендаций. Подготовка, редактирование и публикация статей по теме диссертации и представление работ на урологических форумах.

Результаты исследование уже достаточно широко внедрены в практику ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» (г. Тюмень), клинической базе ФБГУО ВО «ТюмГМУ» МЗ РФ, ГАУЗ многопрофильный медицинский центр «Медицинский город» (г. Тюмень), ООО «Мать и дитя» (г. Тюмень). Материалы диссертации используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе кафедры общей хирургии кафедры хирургии и урологии с курсом эндоскопии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гоняева А.Р. на тему «Совершенствование методов визуализации состояния мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом и эффективности его восстановления» выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Бердичевского Бориса Аркадьевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи

урологии- повышения эффективности методов визуализации и восстановления мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Гоняева Артема Романовича соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 29.09.2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 355 и от 28.08.2017 г. № 1024) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 Урология и андрология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии
«Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Александр Владимирович Зырянов

Дата *5 июня 2025 г.*

Подпись

Подпись ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Маклакова Ирина Юрьевна

Подпись



ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Свердловская обл., 620014 г. Екатеринбург. ул. Репина, 3,
Телефон: 8 (343) 214-86-52. E-mail: usma@usma.ru. Сайт: usma.ru