

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**профессора Института урологии репродуктивного здоровья человека
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет» им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет),**

**доктора медицинских наук Спивака Леонида Григорьевича
о научно-практической значимости диссертации**

Дударева Виктора Андреевича

**«Совершенствование диагностики и лечения нарушений
мочеиспускания при гиперплазии предстательной железы у мужчин
пожилого возраста», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности**

3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Гиперплазия предстательной железы (ГПЖ) в настоящее время является актуальной проблемой во всем мире. Известно, что иволютивные изменения, характеризующиеся разрастанием гиперплазированной ткани в предстательной железе, могут встречаться в довольно молодом возрасте. Так по данным различных исследований, среди жителей стран Запада распространенность ГПЖ в возрасте 40–49 лет составляет около 14%. Возраст пациента является одним из факторов прогрессирования заболевания, поэтому у мужчин старше 80 лет проявления ГПЖ отмечаются в более чем 90% случаев. Возникающие проблемы с мочеиспусканием у рассматриваемой категории больных, как правило, сочетают симптомы опорожнения, накопления, которые объединяются одним понятием – «Симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). На проявление СНМП у мужчин пожилого возраста влияют множество факторов. Бесспорно, ведущим из них в большинстве случаев является ГПЖ, но гормональные изменения, нарушения когнитивной сферы и ряд других патологий, также играют определенную роль. В клинической практике, зачастую, указанные проблемы не всегда учитываются при диагностике СНМП, что отражается на тактике ведения больного. Современные, отличающиеся высокой чувствительностью и специфичностью, методики обследования пациента (комплексное уродинамическое исследование и др.) являются не всегда доступными в отдаленных регионах нашей страны, что так же ведет к

недооценке выраженности СНМП, и, как следствие, возникновению осложнений ГПЖ.

В связи с этим, тема диссертационной работы Дударева В.А. «Совершенствование диагностики и лечения нарушений мочеиспускания при гиперплазии предстательной железы у мужчин пожилого возраста» актуальна и имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель научного исследования Дударева Виктора Андреевича – повышение эффективности диагностики и лечения нарушений мочеиспускания у больных гиперплазией предстательной железы. Для достижения цели автором определены 4 задачи, которые решаются в 4 этапа.

На первом этапе проводился клинико-anamnestический анализ данных пациентов с гиперплазией предстательной железы, общеклиническое обследование, оценка статистических показателей. На втором этапе выполнялось обследование пациентов с помощью валидизированных опросников, лабораторных, функциональных методов исследования. На третьем этапе проведена рандомизация и разделение пациентов по группам. У пациентов первой группы исследования распределение на подгруппы происходило в зависимости от когнитивного статуса. Во второй группе при разделении на подгруппы учитывались выраженность СНМП и андрогенный статус. На четвертом этапе исследования автор проводит оценку различных методов диагностики ГПЖ, клинической эффективности и безопасности проведенной терапии в соответствующих группах.

Результаты, полученные в исследовании, обобщены автором в основных положениях, выносимых на защиту: 1) при проведении комплексной диагностики и коррекции нарушений мочеиспускания на фоне прогрессирования ГПЖ целесообразно использовать стандартизованные и валидные опросники VPSS (Визуальной оценки симптомов простаты) и IPSS (международный индекс оценки симптомов простаты), что позволяет достоверно оценить степень СНМП при нарушении когнитивных функций у мужчин, имеющих место в 70,8 % случаев; 2) при диагностике симптомной ГПЖ целесообразно во всех случаях исследовать уровень тестостерона (Т) в крови, а после трансуретральной резекции простаты (ТУРП) по показаниям проводить тестостеронзаместительную терапию (ТЗТ), что обеспечивает наиболее быстрое и эффективное восстановление функций мочеиспускания,

в сравнении с гипогонадными мужчинами без ТЗТ. Заместительная терапия у гипогонадных мужчин после ТУРП не способствует росту объема остаточной гиперплазированной ткани при наблюдении в течение 12 месяцев; 3) ТУР простаты усиливает дефицит тестостерона у гипогонадных мужчин. Восстановление исходного уровня тестостерона сыворотки крови у гипогонадных мужчин без проведения ТЗТ происходит к 6 месяцам после операции. При проведении ТЗТ у гипогонадных мужчин после ТУРП уровень тестостеронемии выходит на низко-нормативный уровень к концу первого месяца после операции, а затем имеет место повышение уровня Т и его стабилизация в период 6 и 12 месяцев на границе низко- и средне нормативных значений. Исходные уровни гонадотропных гормонов после ТУРП имеют разнонаправленную динамику, но соответствуют нормальной физиологии гипофизарно-гонадной оси; 4) показатели маркеров клубочковой и канальцевой функции почек (связывающего инсулиноподобного фактора роста 7 (IGFBP7), цистатина С, (Cystatin C), треоилового фактора 3 (TFF3), кластерина (Clusterin)) в крови и моче наиболее достоверно свидетельствуют о повреждении почечных функций, и имеют выраженную положительную динамику, в сравнении со стандартными показателями креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации. Проведение ТЗТ у пациентов с дефицитом Т позволяет достоверно улучшить функцию почек в послеоперационном периоде.

Представленные в работе научные положения, выводы, практические рекомендации подтверждены проведенными исследованиями, четко изложены, обоснованы, логичны, не вызывают сомнений в своей достоверности.

Научная новизна и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Полученные Дударевым Виктором Андреевичем результаты отличаются несомненной новизной. Автором проведен анализ эффективности использования анкет опросников для диагностики нарушений мочеиспускания у мужчин с ДППЖ. Выявлено, что имеющиеся у пациентов когнитивные расстройства различной степени выраженности влияют на объективность заполнения опросника «Международный индекс оценки симптомов заболеваний предстательной железы». При этом переведенная на русский язык шкала «Визуальной оценки заболеваний простаты» демонстрирует меньшую зависимость от степени нарушений

мыслительных способностей, что позволяет рекомендовать ее как диагностический инструмент у больных с когнитивными нарушениями.

В работе выполнена оценка влияния тестостеронзаместительной терапии у мужчин с ДГПЖ после ТУР простаты. Установлено, что применение препаратов тестостерона у пациентов с андрогенодефицитом позволяет добиться более быстрого восстановления мочеиспускания, а также сократить период реабилитации после оперативно лечения. В работе продемонстрировано отсутствие каких-либо негативных влияний тестостеронзаместительной терапии на органы мочеполовой системы в целом, и простату в частности.

Выполнена оценка изменений биомаркеров нарушений функции почек (IGFBP7, Cystatin C, TFF3, Clusterin) в сыворотке крови и моче. Установлено, что указанные биомаркеры могут быть использованы для раннего выявления нарушений функции почек у больных с ДГПЖ. Разработана научно-обоснованная программа «Приложение для ранней диагностики нарушения функции почек при гиперплазии простаты».

Достоверность полученных результатов, а также обоснованность выводов и практических рекомендаций основывается на достаточном объеме научного материала и количестве наблюдений, а также на использовании современных методов статистического анализа. Представленные к защите данные являются подлинными, оригинальными и получены лично автором, в чем можно убедиться при изучении диссертации.

Диссертационное исследование построено согласно разработанному дизайну, позволяющему достичь поставленной цели при реализации сформулированных задач.

Положения, выносимые на защиту, основаны на полученных автором в ходе исследования результатах, сформулированные выводы вытекают из содержания работы и являются ее логичным завершением, полностью соответствуя поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на полученных результатах.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием современных методов с позиции доказательной медицины, что убеждает в достоверности полученных данных. Графическая демонстрация (таблицы и рисунки) наглядно отражает конкретные результаты.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и клинической практики

Научно-практическая значимость работы заключается в том, что автором обоснована необходимость учитывать когнитивный статус больного при проведении диагностики СНМП в каждом конкретном случае. Также подтверждены эффективность и отсутствие негативного влияния на органы мочеполовой системы длительного (12 месяцев) применения тестостеронзаместительной терапии. С научной точки зрения, значительно расширены представления о значении биомаркеров в ранней диагностике нарушений функции почек у больных ГПЖ.

На основе полученных данных была разработана программа ЭВМ, имеющая прикладное значение в практике, и позволяющая выявить нарушение функции почек на ранних стадиях.

Полученные Дударевым Виктором Андреевичем результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделений урологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, КГБУЗ «Городская клиническая больница имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого» г. Хабаровск, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина г. Нижний Новгород»» и ЧУЗ «РЖД-Медицина г. Чита», а также в учебный процесс кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Результаты диссертационной работы Дударева Виктора Андреевича можно рекомендовать для применения в клинической практике лечебно-профилактических учреждений, оказывающих помощь по профилю урология, использовать в учебном процессе высшего профессионального образования ВУЗов при подготовке врачей, клинических ординаторов, обучени студентов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 159 страницах текста. Структура диссертации построена классически и состоит из стандартных глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав посвященных результатам собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, а также списка использованной литературы. Работа включает 42 таблицы и 40 рисунков.

Список литературы состоит из 195 источников, из которых 46 отечественные работы и 149 зарубежные.

В разделе «Введение» диссертантом подробно изложена актуальность данного направления исследования, отражены дискуссионные вопросы диагностики и лечения СНМП на фоне ГПЖ. Обозначены цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, отражены положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов. Целью исследования явилось повышение эффективности диагностики и лечения нарушений мочеиспускания у больных гиперплазией предстательной железы. Название работы «Совершенствование диагностики и лечения нарушений мочеиспускания при гиперплазии предстательной железы у мужчин пожилого возраста» полностью соответствует поставленной цели, выводы исследования соответствуют поставленным задачам.

Глава 1 посвящена обзору литературы, содержит анализ публикаций по вопросам распространенности, этиопатогенеза, диагностики и лечения ГПЖ и СНМП. Представленный материал разделен на отдельные подглавы, что удобно для восприятия. В заключении главы подчеркивается, что СНМП и ГПЖ имеют многофакторную природу и нередко приводят к нарушению функции мочевых путей и развитию осложнений. Данное обстоятельство диктует необходимость поиска и совершенствования лечебно-диагностических методик, применяемых в отношении СНМП, ассоциированных с ГПЖ. Таким образом, исходя из существующих недостатков в диагностике и лечении ГПЖ, автор обосновывает актуальность и востребованность своей работы.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлена характеристика пациентов, которые были разделены на две группы. Детально отражены критерии включения пациентов в исследование и исключения из него. Подробно описаны методики обследования, лечения и сроков наблюдения больных. При проведении статистического анализа автор руководствовался принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием корректных статистических методов с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

В главе 3 рассматриваются особенности оказания медицинской помощи при СНМП, обусловленных ГПЖ, жителям отдельного региона РФ, на примере Забайкальского края. На основании проанализированных данных в работе отмечается недостаточный учет числа случаев данной патологии у мужчин старшей возрастной группы, что в свою очередь может привести к росту числа осложнений СНМП/ГПЖ. Во второй части главы автором описаны результаты исследования применения различных анкет-опросников для диагностики нарушений мочеиспускания при ГПЖ. Показано, что достоверность полученных данных, полученных при применении валидизированного опросника IPSS, снижается в случаях наличия у пациентов признаков деменции и когнитивных нарушений. При этом использование более простой в понимании шкалы «Визуальной оценки симптомов простаты» (VPSS) менее зависимо от нарушений умственных способностей, что говорит о ценности указанного опросника в диагностике ГПЖ.

В четвертой главе рассмотрены результаты лечения пациентов с ГПЖ, СНМП и сопутствующим дефицитом тестостерона. Показано, что использование тестостеронзаместительной терапии оказывает благоприятное действие на СНМП при реабилитации пациентов после выполнения трансуретральной резекции простаты. При этом в работе автор опровергает опасения относительно рецидивного роста ткани простаты и других изменений в органах мочеполовой системы при длительном применении препаратов тестостерона.

В пятой главе приведены данные, посвященные поиску потенциальных биомаркеров раннего нарушения почечной функции у больных ГПЖ. В качестве таких субстратов автором рассматриваются: инсулиноподобный фактор роста, цистатин С, трифоилловый фактор 3 сыворотки крови, а также кластерин мочи. На основании результатов исследования автором предложена математическая модель диагностики и программа ЭВМ.

Глава «Заключение» содержит анализ и обобщение полученных автором данных, приводится разработанная схема ранней диагностики нарушения функции почек у больных ГПЖ.

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

Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет. Однако, в ходе изучения диссертации, возникли следующие вопросы:

1. По какой причине автор определял нижний референсный предел уровня тестостерона на уровне 12 нмоль/л?
2. При оценке данных дневников мочеиспускания, насколько важно определение параметра «мочеиспускание по требованию» для выбора тактики ведения больного с СНМП?
3. Насколько оправдано включение оценки уровня тестостерона в Российские Клинические Рекомендации по доброкачественной гиперплазии предстательной железы?

Высказанные позиции не имеют принципиального значения и в целом не снижают ценность выполненного диссертационного исследования.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки), в частности пунктам: 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.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 17 опубликованных работах, из них 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «Приложение для ранней диагностики нарушения функции почек при гиперплазии простаты» (регистрационное свидетельство RU 2024685942 от 02.11.2024 г.).

Заключение

Диссертационная работа Дударева Виктора Андреевича на тему «Совершенствование диагностики и лечения нарушений мочеиспускания при гиперплазии предстательной железы у мужчин пожилого возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.1.13 Урология и андрология (медицинские науки), является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой,

в которой содержится решение научно-практической задачи улучшения качества аспектов диагностики и лечения терапии пациентов с ГПЖ и СНМП, что имеет важное значение как для урологии, так и для медицины в целом.

По актуальности, новизне исследования и научной значимости полученных результатов диссертационная работа Дударева Виктора Андреевича соответствует пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.1.13 Урология и андрология (медицинские науки).

Доктор медицинских наук,
профессор Института урологии
репродуктивного здоровья
человека ФГАОУ ВО «Первый
Московский государственный
медицинский университет»
им. И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Л.Г. Спивак

Подпись Л.Г. Спивака заверяю:



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Официальный сайт <https://www.sechenov.ru/> Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская д 2, стр 4, Телефон: +7(499) 248-05-53 E-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru