

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бородулиной Елены Александровны, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, на диссертацию Холтобина Дениса Петровича «Хирургическая помощь больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология, 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность темы. Туберкулез мочевой и половой систем в спектре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза занимает наибольшее значение по сравнению с другими локализациями. В связи с существующими принципами учета пациентов в официальной статистике, информацию о распространенности патологии нельзя считать достоверной, так как практически учитываются только пациенты с изолированным поражением урогенитальной системы. Поэтому можно предполагать большее распространение патологии, чем представлено в отчетных формах, когда при наличии туберкулеза легких и почек одновременно, учитывают только туберкулез легких. Исторически, урогенитальный туберкулез (УГТ) рассматривался как хирургическое заболевание. Появление высокоэффективных препаратов в 80-х – 90-х годах прошлого столетия, при улучшении эпидемической обстановки создали возможность консервативного излечения туберкулеза почек. В последние годы уровень настороженности по отношению к УГТ у врачей общей лечебной сети снизился, образовался дефицит подготовленных специалистов в ряде регионов, что закономерно вылилось в увеличение доли распространенных и осложненных форм туберкулеза мочеполовой системы, требующих хирургического вмешательства. Высокое распространение ВИЧ-инфекции увеличило риск развития генерализованных форм туберкулеза, с поражением почек в том числе. В течение последних десятилетий в структуре форм внелегочного туберкулеза заметно увеличивается число ВИЧ-инфицированных пациентов.

Туберкулез почек, особенно осложненный туберкулезом мочевыводящих путей, вновь рассматривается как хирургическое заболевание, которым чаще занимаются специалисты фтизиохирурги. Прогрессирование нефротуберкулеза приводит к потере функции почек, коварство которого в том, что он долгое время может не диагностироваться, пока не разовьется почечная недостаточность. Все это приводит к резкому ухудшению качества жизни. Реконструктивные операции сохраняют функцию почек, однако, при открытом исполнении травматичны для больного. Урогенитальный туберкулез приводит к существенному снижению качества жизни пациента, поскольку осложняется эректильной дисфункцией, бесплодием, а больной туберкулезом мочевого пузыря в терминальной

стадии вообще лишен социальной жизни, поскольку вынужден постоянно посещать туалет.

Таким образом, УГТ не потерял своей актуальности. На повестке дня современной медицины остро стоят вопросы раннего выявления, верификации диагноза в связи со сложностью обнаружения возбудителя, появления особенностей течения при ВИЧ-коинфекции.

Все эти проблемы легли в основу научной работы Холтобина Дениса Петровича, что делает данную диссертационную работу безусловно актуальной, современной и востребованной практическим здравоохранением, особенно на стыке специальностей урология и фтизиатрия.

Диссертант поставил цель в своем научном диссертационном исследовании повысить эффективность лечения больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом путем разработки и выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств. Для достижения цели было сформировано 7 задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

Достоверность и новизна полученных автором результатов.

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

Автором проведена оценка структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом за многолетний период в динамике, включая год пандемии COVID-19, с учетом возраста, сопутствующей ВИЧ-инфекции. Установлены факторы, влияющие на вероятность развития рецидива урогенитального туберкулеза, и органы мочеполовой системы, наиболее подверженные повторному заболеванию. Данный подход позволил сопоставить результаты операций на почках при туберкулезе открытым и лапароскопическим доступом; обосновать возможность выполнения малоинвазивных операций при туберкулезе почек; оценить роль минимально-инвазивных вмешательств при распространенном и осложненном урогенитальном туберкулезе.

Анализ результатов проводился на принципах доказательной медицины, соответствует современным требованиям. Объем материала позволил автору сформировать положения, выносимые на защиту, сделать научно-обоснованные выводы, которые полностью вытекают из содержания и отражают сущность диссертационного исследования. Практические рекомендации обоснованы, сформулированы конкретно.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Автором предложены новые оценки эффективности лечения, на основании их предложены новые способы лечения, подтвержденные полученными патентами на интеллектуальную собственность. Новизну подтверждают авторские патенты на изобретения «Способ гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (Патент на изобретение RU 2759324 C1, 11.11.2021) и патент на способ комбинированного хирургического лечения туберкулеза предстательной

железы с помощью высокоэнергетического лазера; (Патент на изобретение RU 2695601 C1, 24.07.2019.).

С позиций теоретической и практической значимости заслуга представленной диссертации заключается в разработке алгоритма ведения больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом, нуждающихся в хирургической помощи.

Сравнение результатов открытых и лапароскопических операций на почках при туберкулезе показало преимущества малоинвазивной хирургии при нефротуберкулезе, что позволило сформулировать четкие показания и противопоказания к тому или иному виду хирургического вмешательства.

Все это подтверждает, что материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 245 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы исследования, две главы с результатами исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы включает ссылки на 187 источников, из них – 51 отечественный и 136 иностранных авторов.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение исследований, публикации, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

В главе «Обзор литературных данных» диссертантом представлена эволюция хирургического лечения больных туберкулезом почек и мочевыводящих путей в семи самостоятельных разделах, в которых присутствует стройность и логика. В характеристике анализируемой литературы показана трудность изучаемой проблемы из-за малого количества источников. По базе данных e.library за последние пять лет в отечественной литературе опубликовано всего три статьи, не считая работ автора по хирургии УГТ, что подчеркивает уникальность проблемы. Представлена эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу, где отражены присутствующие противоречия и проблемы в регионах, включен анализ доступных источников по туберкулезу предстательной железы. Отдельным разделом автор представил особенности внелегочного туберкулеза у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, проблему рецидивов урогенитального туберкулеза и оценку эффективности лечения больных урогенитальным туберкулезом. Заключительная часть обзора представляет эволюцию хирургического лечения больных урогенитальным туберкулезом.

В главе 2 представлена структура исследования, состоящая из эпидемиологического и хирургического блоков. Суммарно эпидемиологический блок охватывает изучение данных по 15 782 пациентам. Хирургический блок основан на анализе 142 больных распространенным и

осложненным урогенитальным туберкулезом, подвергнутых тому или иному хирургическому вмешательству. Было проведено 93 операции на почке, 48-и больным – на мочевом пузыре, 5-и пациентам выполнено гетеротопическое отведение мочи, 4-м без удаления мочевого пузыря (двум выполнялось одномоментное удаление почки), одному выполнено гетеротопическое отведение мочи с одномоментным удалением почки и мочевого пузыря, одна на мочеточнике и 8-и – на простате. Используются современные методы клинико-лабораторных исследований. Отражены критерии включения и не включения, представлена подробная характеристика оперированных больных с акцентом на фтизиатрический и урологический анамнез. В этом же разделе представлен спектр ошибочных диагнозов, маскирующих урогенитальный туберкулез, наиболее частая сопутствующая патология.

Статистика соответствует требованиям доказательной медицины, а в выборках малого размера был использован непараметрический тест χ^2 и точный критерий Фишера.

Глава 3 посвящена решению задач первого блока исследования роли урогенитального туберкулеза в бремени внелегочного туберкулеза

Структура заболеваемости изолированными формами внелегочного туберкулеза за весь анализируемый период представлена с 1999 и видно заметное снижение количества в 7,5 раз выявляемых случаев УГТ по годам. Очень важно наблюдение, что пандемия COVID-19 усугубила негативную динамику по выявлению всех форм внелегочного туберкулеза, кроме «прочих», в которых преобладал абдоминальный туберкулез, манифестировавший «острым животом», что делало отсрочку диагностики невозможной; больные были экстренно оперированы и верный диагноз устанавливали интраоперационно. Очень важное наблюдение, что снижение случаев УГТ коррелирует со снижением численности населения. Пятикратное уменьшение числа больных мочеполовым туберкулезом автор объясняет тем, что УГТ не имеет патогномичных симптомов. В.Д. Грунд назвал туберкулез мочеполовой системы «великим мистификатором». В соответствии с течением УГТ под маской неспецифических урогенитальных инфекций представлено три варианта развития сценария (само выздоровление, исход в «сморщенную почку» и осложненное прогрессирующее течение, представляющее угрозу для жизни пациента. Варианты течения представлены клиническими примерами.

Уникальным является сравнительный анализ структуры нефротуберкулеза по трем периодам: 1-й период 1999-2004 гг. (1 155 пациентов), второй период 2005-2014 гг. (2 657 больных), и третий период 2015-2020 гг. (671 больной). При этом автор объясняет принцип подхода к анализу и делает заключение, что в настоящее время полностью отсутствует активное выявление урогенитального туберкулеза.

Автор в тексте диссертации четко представляет свой взгляд на учет пациентов и аргументирует свое мнение. При оценке в главе 3.2 службы внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке автор анализирует

структуру службы по фтизиатрии и обосновывает подходы для улучшения работы.

Представленная характеристика рецидивов туберкулеза мочеполовой системы иллюстрирует существенные различия в пропорции рецидивов различных локализаций внелегочного туберкулеза в зависимости от ВИЧ статуса. Считается, что в настоящее время преобладает половой путь передачи ВИЧ-инфекции. Тем удивительнее обнаруженный авторами факт: во всех случаях туберкулез органов мочеполовой системы был диагностирован у иммунокомпетентных пациентов, ни в одном случае не выявлена ассоциация УГТ с ВИЧ-инфекцией.

Автор очень профессионально подошел к оценке рецидива УГТ, учитывая патогенетические особенности туберкулезной инфекции в целом. Представлены клинические примеры, что отражает практическую направленность и профессионализм диссертанта. Автор делает заключение, что ВИЧ-инфекция имеет отрицательную корреляцию как с впервые выявленным, так и с рецидивным УГТ. При оценке влияния ко-инфекции с вирусом иммунодефицита человека на спектр локализаций внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке ВИЧ-инфицированных было существенно меньше, чем иммунокомпетентных пациентов. Это является достаточно важным наблюдением, по крайней мере, на сегодняшний день. В структуре форм внелегочного туберкулеза у ВИЧ-и пациентов преобладает все же туберкулез ЦНС. На основании полученных данных автор рекомендует внести изменения в официальную систему учета больных внелегочным туберкулезом, выделив ВИЧ-инфицированных в отдельную группу.

Глава 4 посвящена собственно хирургии – малоинвазивным хирургическим вмешательствам при урогенитальном туберкулезе. Проведён анализ историй болезни 93-х больных осложненным и распространенным нефротуберкулезом, которым выполнили оргоуносящие и оргоосохраняющие операции на почках. 51-му пациенту были выполнены открытые операции, а 42-м – лапароскопические. Проанализированы и сопоставлены результаты лечения и частота осложнений в обеих группах. Глава написана очень профессионально с описанием показаний для операций, представлена структура операций. Это уникальная часть работы, опять же с приведением клинических примеров с описанием и презентаций операции и гистологического материала. Фиксированы и оценены интраоперационные осложнения открытых и лапароскопических операций. Сопоставлены характеристики послеоперационного периода при разных доступах к операции на почке при урогенитальном туберкулёзе. Доказываются несомненные преимущества лапароскопических операций на почке при УГТ. Показана роль и необходимость «прикрытия» противотуберкулезной терапией.

В настоящее время при туберкулезе мочевого пузыря нет единых подходов к его лечению. В работе представлены минимально-инвазивные операции при хирургическом лечении туберкулеза мочевого пузыря 51

пациенту с таким же подробным клинически обоснованным подходом к выбору оперативного вмешательства у мужчин и женщин.

У всех пациентов до операции была проведена оценка качества жизни по шкале SF36. После операции у всех отмечены статистически значимые улучшения по всем доменам и сумме баллов в целом.

Лечение туберкулеза предстательной железы было дополнено к хирургическому с применением высокоэнергетического лазера, эффективность подтверждена клиническими примерами. Предложенный автором способ лечения кавернозного туберкулеза простаты – единственный, который позволяет добиться санации каверн предстательной железы. Новый подход приводит к минимальной кровопотере и ускорением периода реабилитации.

Обсуждение результатов представляет собой корректное сопоставление полученных данных с содержанием существующих отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных изучаемой проблеме. Обсуждение отражает суть работы, новизну и практическую значимость полученных на каждом этапе исследования знаний, перспективы их дальнейшего использования. В работе 8 выводов, отражающих все этапы работы и отличающиеся новизной.

Практические рекомендации соответствуют полученным результатам и могут быть использованы в реальной клинической практике.

Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе клинических кафедр фтизиатрии, инфекционных болезней, урологии, хирургии, при освоении образовательных программ специалитета, ординатуры, аспирантуры, дополнительного последипломного образования по специальностям «Лечебной дело», «Фтизиатрия», «Урология», «Хирургия».

Основные результаты настоящего диссертационного исследования вошли в Национальное Руководство по фтизиатрии, в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза, в монографию «Альманах внелегочного туберкулеза», 2015; а также используются на циклах дополнительного профессионального образования ординаторов, аспирантов, врачей-фтизиатров, врачей-урологов. Цикл «Малоинвазивные операции у больных урогенитальным туберкулезом» включен в практические занятия для специалистов, проходящих профессиональную переподготовку или повышение квалификации по специальности «Фтизиатрия» на кафедре туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России и кафедре фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОГМУ Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня.

Основные положения диссертации изложены в 35 научных публикациях, большинство из которых в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ для публикации основных

результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, и в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus. Новизна подтверждена объектами интеллектуальной собственности.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний по структуре и оформлению диссертации и автореферата нет.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования Дениса Петровича Холтобина включает разработку новых способов малоинвазивного хирургического лечения больных распространенным и осложненным туберкулезом органов мочеполовой системы. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 3.1.13. – Урология и андрология, а именно п. 1 «Исследование по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических заболеваний» и п. 3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику. Также исследование соответствует формуле специальности 3.1.26. – Фтизиатрия, а именно п. 5 «Внелегочный туберкулез, патогенез, распространенность, статистика, выявление, организация противотуберкулезных мероприятий, диспансерное наблюдение за больными туберкулезом костей и суставов, мочевых и половых органов, лимфатических узлов, глаз, желудочно-кишечного тракта, кожи и других локализаций.

Заключение

Диссертационная работа Холтобина Дениса Петровича на тему «Хирургическая помощь больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как новое крупное достижение. Проведя анализ динамики заболеваемости за более чем 20-летний период, автор определил роль урогенитального туберкулеза в бремени внелегочного, доказав утяжеление клинических форм заболевания, особенности заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Соискатель разработал способ объективной оценки результатов лечения больных туберкулезом мочеполовой системы, внедрил новые подходы к хирургическому лечению, что позволило существенно повысить качество жизни пациентов.

Диссертационная работа Холтобина Дениса Петровича «Хирургическая помощь больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология, 3.1.26. Фтизиатрия, полностью соответствует требованиям пункта 9 «положения о присуждении ученых степеней», утвержденное Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства от 21.04.2016 г. № 355, от 02.08.2016 г. № 748, и в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор Холтобин Денис Петрович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология, 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Бородулина Елена Александровна, доктор медицинских наук (14.00.26), профессор ВАК, заведующий кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Е. А. Бородулина

«29» июня 2022 г.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Электронная почта: info@samsmu.ru

Приемная ректора: +7 (846) 374-10-01

телефон оппонента: +7 846 374 10 04 доб. 4763, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Подпись Е.А. Бородулиной заверяю.

