


«УТВЕРЖДАЮ»  
ректор ФГБОУ ВО УГМУ  
Минздрава России

д.м.н., профессор, академик РАН,  
Заслуженный врач Российской Федерации

  
О.П. Ковтун  
24.06.2022 г.

## О Т З Ы В

### ведущей организации о научной и практической ценности диссертации

Холтобина Дениса Петровича «Хирургическая помощь больным  
распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом»,  
представленную в диссертационный совет Д 21.2.001.02 при ФГБОУ ВО АГМУ  
Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по  
специальностям 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки), 3.1.26  
Фтизиатрия (медицинские науки)

Диссертация Д.П. Холтобина «Хирургическая помощь больным  
распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом» выполнена на  
базе урогенитального отделения для больных урогенитальным туберкулезом  
федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский  
научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации.

Холтобин Денис Петрович работает в федеральном государственном  
бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт  
туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации старшим  
научным сотрудником.

Научный консультант – Кульчавеня Екатерина Валерьевна, доктор  
медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник федерального  
государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-  
исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, профессор кафедры туберкулеза  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Актуальность темы выполненной диссертации**

Урогенитальный туберкулез, несмотря на успехи в консервативном лечении малых форм заболевания, не потерял своей значимости. Истинная роль урогенитального туберкулеза в бремени внелегочного туберкулеза остается неизвестной, поскольку официальная статистика учитывает только изолированные формы внелегочного туберкулеза; в случае сочетанного поражения органов дыхания и мочеполовой системы пациент регистрируется только как больной туберкулезом легких, урогенитальный туберкулез при этом в статистических отчетах игнорируется.

Первоначально урогенитальный туберкулез рассматривался как хирургическое заболевание, затем появление противотуберкулезных препаратов сделало возможным консервативное излечение туберкулеза мочевой и половой системы. В настоящее время из-за низкой настороженности врачей в отношении туберкулеза, роста мультирезистентных форм возбудителя, увеличения индекса коморбидности возможности медикаментозного излечения больных урогенитальным туберкулезом снизились, на первое место вновь выходит хирургия. Выполнение операций по поводу кавернозного нефротуберкулеза технически сложно вследствие рубцового педункулита, свойственного этому заболеванию. Отсутствие теоретического обоснования, позволяющего сформулировать рекомендации по тактике хирургического лечения этих пациентов, приводит к тому, что в большинстве регионов операции по поводу распространенных и осложненных форм туберкулеза почек выполняют открыто, что существенно более травматично, чем при лапароскопическом доступе.

Остаются нерешенными вопросы лечения туберкулеза предстательной железы: достичь адекватной концентрации антибактериальных препаратов в очаге деструкции в силу морфофункциональных особенностей поражения органа проблематично, что определяет приоритет оперативных методов лечения, однако тактика выполнения хирургических вмешательств у больных туберкулезом предстательной железы в настоящее время не разработана.

Таким образом, проблема повышения эффективности хирургического лечения пациентов с распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом остается не решенной; недостаточно изучены и клинические особенности современного течения туберкулеза мочеполовой системы у больных ВИЧ-инфекцией. Все вышеизложенное определяет своевременность, несомненную актуальность и востребованность результатов диссертационной работы Д.П. Холтобина.



## **Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Поставленная цель и сформулированные на ее основе задачи определили ее структуру и логику изложения результатов диссертации.

Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена глубокой проработкой большого объема научной, статистической и клинической информации по исследуемой проблеме, широкого спектра работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных малоизученным аспектам хирургической помощи больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом (список литературы включает 187 источников). Цель исследования - повысить эффективность лечения больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом путем разработки и выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств – сформулирована конкретно и ясно определяет сферу выполненного исследования. Корректно определенный дизайн эпидемиологического и хирургического блоков исследования, четко сформулированные критерии включения/исключения и оценки изучаемых показателей позволили автору определить и реализовать семь ясно сформулированных задач, логично вытекающих из цели исследования.

Структура диссертационного исследования и способ изложения полученного материала позволяют проследить логику построения рабочей гипотезы и анализа собственных данных. Следует отметить значительный объем материала: эпидемиологический блок охватывает изучение данных по 15 782 пациентам, хирургический блок основан на анализе 142 больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом (УГТ), подвергнутых различным хирургическим вмешательствам. Эффективность малоинвазивных хирургических технологий оценена у 134 больных распространенным и осложненным нефротуберкулезом, и у 8 пациентов, больных кавернозным туберкулезом предстательной железы.

Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования результатов обеспечивается достаточным объемом и репрезентативностью исходных данных, современной методологией и применением информативных технологий клинической оценки и хирургического лечения больных УГТ, включая использование специально разработанных анкет и опросников, соответствующих цели и задачам исследования. Обработка

результатов исследования проводилась с применением корректных методов математического анализа и специализированного программного обеспечения.

Этические принципы проведения клинических исследований соблюдены.

Все вышеперечисленное не оставляет сомнений в обоснованности научных положений и выводов, сформулированных автором в ходе диссертационного исследования.

### **Научная новизна и значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Автором впервые проведена оценка структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом за многолетний период в динамике, включая год пандемии COVID-19. Установлены факторы, влияющие на вероятность развития рецидива урогенитального туберкулеза, и органы мочеполовой системы, наиболее подверженные повторному заболеванию.

Предложен новый способ оценки эффективности лечения больных туберкулезом мочеполовой системе, основанный на балльном выражении объективных признаков и субъективных симптомов заболевания.

Выявлены особенности морфологии кавернозного нефротуберкулеза, препятствующие консервативному излечению и осложняющие выполнение малоинвазивных операций.

Анализ результатов выполнения операций на почках при туберкулезе открытым и лапароскопическим доступом позволил обосновать возможность выполнения малоинвазивных операций при туберкулезе почек.

В ходе выполнения диссертационного исследования автором разработаны два новых способа лечения больных осложненным и распространенным урогенитальным туберкулезом, защищённых патентами РФ: способ гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, (RU 2759324 C1) и способ комбинированного хирургического лечения туберкулеза предстательной железы с помощью высокоэнергетического лазера (RU 2695601 C1).

Значимость диссертационного исследования для практического здравоохранения подтверждается также внедрением разработанных автором способов лечения кавернозного туберкулеза предстательной железы и гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря в повседневную практику урогенитального отделения ФГБУ ННИИТ МЗ РФ и ряда других медицинских организаций.



## **Научные специальности, которой соответствует диссертация**

Область диссертационного исследования Д.П. Холтобина включает разработку новых способов малоинвазивного хирургического лечения больных распространенным и осложненным туберкулезом органов мочеполовой системы. Указанная область исследования соответствует направлению исследований, предусмотренных паспортом научной 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». Направления исследований и полученные основные результаты соответствуют также паспорту специальности 3.1.26. – Фтизиатрия, а именно п. 5 «Внелегочные формы туберкулеза: диагностика, выявление, тактика ведения, профилактика, лечение», что определяет обоснованность представления диссертации к защите по двум научным специальностям.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования представляют несомненную научную и практическую ценность, заключающуюся в обосновании возможности и определения преимуществ выполнения малоинвазивных операций у больных распространенным и осложненным УГТ, и разработке уникальных малоинвазивных вмешательств для помощи наиболее тяжелой категории пациентов. Известно, что вследствие особенностей патогенеза урогенитальный туберкулез сопровождается локальным развитием фиброза, что существенно затрудняет выполнение оперативного пособия даже при открытом доступе. Автор убедительно показал, что современная хирургическая техника позволяет выполнять у больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом весь спектр операций с использованием лапароскопического доступа, при этом частота осложнений в 2,64 раза ниже, чем при открытых операциях. Ранняя активизация пациента и меньшая потребность в анальгетиках также являются преимуществами малоинвазивных вмешательств. Предложенные автором оригинальные минимально-инвазивные методы хирургического лечения и разработанный им алгоритм ведения больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом, нуждающихся в хирургической

помощи, ясно сформулированные показания и противопоказания к конкретному виду оперативного пособия имеют важное практическое значение: результаты исследования Д.П. Холтобина позволяют повысить эффективность лечения больных УГТ, качество жизни пациента и рекомендуются к применению в клинической практике, в первую очередь в специализированных хирургических отделениях для больных туберкулезом.

Предложенная автором балльная шкала эффективности лечения урогенитального туберкулеза (ЭЛУТ) также может быть рекомендована к применению в клинической практике.

Основные положения работы рекомендуются для включения в учебно-методические комплексы основных и дополнительных образовательных программ профессиональной подготовки врачей-специалистов по профилям диссертационного исследования, а также в циклах подготовки специалистов первичной медико-санитарной помощи в части совершенствования мероприятий по раннему выявлению внелегочного туберкулеза.

### **Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации**

Текст диссертации и автореферата Холтобина Дениса Петровича соответствует требованиям ГОСТа 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Введение содержит информацию об актуальности исследования, степени разработанности темы, цели и задачах исследования, его научной новизне, практической значимости, основных положениях, выносимые на защиту, степени обоснованности результатов и другие традиционные характеристики основных положений диссертации.

Обзор литературы полноценно отражает современные представления по эпидемической ситуации в отношении внелегочного туберкулеза; дана характеристика туберкулеза предстательной железы, проанализированы особенности внелегочного туберкулеза у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Критически осмыслены данные современной литературы по рецидивам урогенитального туберкулеза, оценке эффективности лечения таких больных и представлены взгляды на эволюцию хирургического лечения больных туберкулезом мочеполовой системы.

Глава 2 Материал и методы исследования традиционно отражает дизайн и общую методологию исследования, применяемые методы статистической и клинко-лабораторной оценки особенностей выявления и течения заболевания, структуру сочетанной патологии, включая ВИЧ-инфекцию. Представлено



информативное описание хирургических вмешательств, выполненных больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом. Учитывая малую изученность современного течения этих форм туберкулеза, вызывает некоторое сожаление недостаток информации о структуре бактериовыделения, структуре лекарственной устойчивости возбудителя и особенностях тактики этиотропной химиотерапии на этапах хирургического лечения этой сложной категории пациентов.

В 3-й главе, посвященной изучению роли урогенитального туберкулеза в бремени внелегочного туберкулеза, автор детально анализирует эпидемическую ситуацию по внелегочному туберкулезу в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в динамике за 20 лет, дает характеристику рецидивов туберкулеза мочеполовой системы, раскрывает влияние ко-инфекции с вирусом иммунодефицита человека на спектр локализаций внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке, представляющие несомненный интерес как для клиницистов, так и для организаторов здравоохранения.

Глава 4 посвящена изучению возможностей малоинвазивной хирургии при урогенитальном туберкулезе. В этой главе диссертант проводит сравнительный анализ операций при туберкулезе почек открытым и лапароскопическим доступами, оценивает особенности патологической морфологии деструктивного процесса в почке у больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом. Подробно описаны тактика и особенности выполнения минимально-инвазивных операций при хирургическом лечении туберкулеза мочевого пузыря, включая разработанный автором и защищенный патентом РФ способ гетеротопического отведения мочи больным туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с отягощенным соматическим состоянием, а также оригинальный авторский способ малоинвазивного комбинированного хирургического лечения больных туберкулезом предстательной железы.

Завершает диссертацию глава Обсуждение, в которой автор подводит итоги работы и обсуждает ее результаты в контексте данных других исследований. Выводы (7, по числу поставленных задач) отражают основные результаты исследования и соответствуют задачам исследования. Практические рекомендации ясны, конкретны и воспроизводимы.

Автореферат в полном объеме раскрывает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с установленными требованиями. Текст диссертации написан хорошим литературным языком, основные ее результаты изложены логично и доказательно, хорошо иллюстрированы и подтверждены наглядными клиническими примерами (7).

Диссертационную работу Д.П. Холтобина полагаем завершённой, цель ее достигнутой. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации у нас нет.

Учитывая значимость результатов исследования для определения приоритетов развития отечественной фтизиоурологии и здравоохранения в целом, полагаем необходимым задать автору ряд вопросов, не снижающих высокую оценку проведенного исследования.

1. Имеются ли клинически значимые особенности тактики проведения этиотропной терапии туберкулеза у больных урогенитальными поражениями на этапе хирургического лечения?
2. Насколько влияет фактор активности туберкулезного процесса на тактику выполнения органосохраняющих реконструктивно-пластических вмешательств, выполняемых из лапароскопического доступа?
3. В работе получены новые значимые данные о динамике распространенности УГТ, в частности существенном снижении доли урогенитального туберкулеза в структуре внелегочных форм при многократном росте числа случаев распространенных и осложненных форм заболевания. Какие приоритетные организационные и технологические мероприятия по повышению своевременности и качества выявления и лечения УГТ целесообразно рекомендовать? Каковы, на взгляд автора, дальнейшие направления развития хирургической помощи больным урогенитальным туберкулезом?

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Холтобина Дениса Петровича на тему «Хирургическая помощь больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология, 3.1.26. Фтизиатрия, является завершённой научно-квалификационной работой, в котором на основании выполненных лично автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение значимой научной проблемы повышения эффективности лечения и качества жизни больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом на основе оценки современных клинико-эпидемиологических



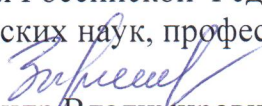
особенностей заболевания, разработки методов выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств и контроля их эффективности.

Содержание работы, ее научная новизна и значимость, обоснованность и достоверность полученных результатов позволяют полагать, что диссертация полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Холтобин Денис Петрович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология и 3.1.26. Фтизиатрия.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Холтобина Д.П. обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии и кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №1-с от 21 июня 2022 года.

Отзыв составили и подписали:

Заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

  
Зырянов Александр Владимирович  
(специальность 3.1.13. – Урология и андрология)

Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

  
Скорняков Сергей Николаевич  
(специальность 3.1.26. – Фтизиатрия)

Адрес ведущей организации: 620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация, Тел. (343) 214-86-52 E-mail: usma@usma.ru

Подписи А.В. Зырянова и С.Н. Скорнякова заверяю.  
Начальник Управления кадровой политики и правового обеспечения ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

  
  
Н.А.Поляк