

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

доктора медицинских наук, доцента

**Котова Сергея Владиславович на диссертационную работу
Холтобина Дениса Петрович на тему «Хирургическая помощь больным
распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом»,
представленную к защите на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальностям: 3.1.13. – Урология и андрология
3.1.26. – Фтизиатрия**

Актуальность темы выполненной работы.

Урогенитальный туберкулез, несмотря на снижение его доли в спектре заболеваемости внелегочными формами, не потерял своей актуальности. Это снижение в значительной степени мнимое, поскольку официальная статистика учитывает только изолированные формы туберкулеза мочеполовой системы; в случае одновременного развития туберкулеза легких пациент учитывается только по этой локализации. Известно, что частота сочетанных форм повсеместно растет, что означает наличие большого пласта неучтенных случаев урогенитального туберкулеза. Истинная же роль туберкулеза мочеполовой системы остается не изученной.

Урогенитальный туберкулез имеет не только медицинскую, но и социальную значимость, поскольку приводит к существенному снижению качества жизни пациента, больной туберкулезом мочевого пузыря в терминальной стадии практически лишен социальной жизни из-за учащенного до 40-45 раз в сутки мочеиспускания.

До сих пор не изучены особенности внелегочного туберкулеза у инфицированных вирусом иммунодефицита человека, этот раздел также не отражен в официальной статистике.

Во фтизиоурологии из-за отсутствия шкал симптомов принято оценивать результаты лечения в градации «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «без эффекта», что несет элементы субъективизма.

Туберкулез почек, особенно осложненный туберкулезом верхних и нижних мочевыводящих путей, в последние годы, несмотря на длительную многокомпонентную противотуберкулезную терапию, вновь становится хирургическим заболеванием. Выполнение операций по поводу кавернозного нефротуберкулеза технически сложно вследствие рубцового педункулита, характерного для этого заболевания. Отсутствие теоретического обоснования, позволяющего сформулировать практические рекомендации, приводит к тому, что зачастую операции по поводу распространенных и осложненных форм урогенитального туберкулеза выполняют открыто, что более травматично, чем при малоинвазивном лапароскопическом доступе.

Туберкулез мочевого пузыря в 4-й, терминальной стадии означает формирование афункционального микроцистиса, что является показанием к цистэктомии с одномоментной энтеропластикой. Однако многим больным с сопутствующими заболеваниями в фазе суб- и декомпенсации, такая расширенная операция не может быть выполнена. Поиск альтернативных путей деривации мочи у этих пациентов является высоко актуальным.

Туберкулез предстательной железы считается редким, но в действительности является редко диагностируемым заболеванием. Закрывание каверн простаты консервативным путем невозможно. В настоящее время способ хирургического лечения больных кавернозным туберкулезом предстательной железы не разработан.

Таким образом, урогенитальный туберкулез, особенно распространенные и осложненные формы заболевания, не потерял своей актуальности. Решению перечисленных выше актуальных проблем посвящена диссертация Д.П. Холтобина.

Новизна исследования.

В диссертационной работе Дениса Петровича Холтобина впервые проведена динамическая оценка структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом за многолетний период, включая год пандемии COVID-19 – с 1999 по 2020 гг. Выполнен анализ структуры с учетом сопутствующей ВИЧ-

инфекции. Установлены факторы, влияющие на вероятность развития рецидива урогенитального туберкулеза, и органы мочеполовой системы, наиболее подверженные повторному заболеванию.

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

Впервые были выявлены особенности патологической морфологии кавернозного туберкулеза почек, ограничивающие медикаментозное излечение и осложняющие выполнение хирургических пособий, в том числе малоинвазивных операций. Д.П. Холтобин впервые сопоставил результаты открытых и лапароскопических операций при нефротуберкулезе; обосновал возможность выполнения малоинвазивных операций при туберкулезе почек; оценил роль минимально-инвазивных вмешательств при распространенном и осложненном урогенитальном туберкулезе.

Для лечения тяжелой категории мультиморбидных пациентов соискатель разработал способ гетеротопического отведения мочи; этот способ защищен патентом на изобретение. Впервые предложенный способ комбинированного хирургического лечения туберкулеза предстательной железы с помощью высокоэнергетического лазера также защищен патентом РФ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Дениса Петровича Холтобина носит преимущественно прикладной характер, а проведенное им исследование состоит из эпидемиологического и хирургического блоков. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ ННИИТ Минздрава России (протокол № 39 от 25.10.2018). Анализируемая работа выполнена на достаточном клиническом материале.

Диссертация основана на изучении:

- Данных официальных статистических отчетов и данных расширенных опросников, составленных специально для выполнения настоящего диссертационного исследования, всего по 13 852 пациентам.
- Данных по 1 227 пациентам с изолированными формами внелегочного туберкулеза, у которых определен статус ВИЧ-инфицирования.
- Данных по 563 больным в СФО и ДФО, а также детально изучены амбулаторные карты 140 пациентов с УГТ, наблюдавшихся у фтизиоуролога Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера с 2010 по 2019 гг.
- Хирургический блок основан на анализе 142 больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом, подвергнутых тому или иному хирургическому вмешательству.

В диссертации четко сформулированы цель и задачи, определены критерии включения и исключения пациентов из исследования. Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Весь фактический материал тщательно обработан с помощью адекватных статистических методов в специализированных программах, научные результаты проанализированы и отражены в наглядных таблицах и рисунках. Литература, цитируемая автором, современна и позволяет говорить о том, что диссертант хорошо знаком с вопросом, который изучается в его квалификационном исследовании.

Диссертантом вынесено на защиту семь положений, которые соответствуют заявленной теме диссертации, а также цели и задачам, которых также семь. Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на многочисленных отечественных и зарубежных научно-практических конференциях, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов. На основании полученных данных автор формулирует логично вытекающие хорошо структурированные выводы и практические рекомендации, которые соответствуют поставленным цели и задачам. Таким образом, обоснованность и достоверность положений,

выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в данной работе, не вызывает сомнений.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

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

Автор сопоставил результаты открытых и лапароскопических операций, выполненных им больным осложненным и распространенным урогенитальным туберкулезом. Анализ показал несомненные преимущества малоинвазивной хирургии при нефротуберкулезе, что позволило Денису Петровичу сформулировать четкие показания и противопоказания к тому или иному виду хирургического вмешательства.

В настоящее время при туберкулезе мочевого пузыря нет единых подходов к его хирургическому лечению. Радикальные операции при распространенном и осложненном урогенитальном туберкулезе с поражением мочевого пузыря сопровождаются большой хирургической травмой, при высокой коморбидности и декомпенсации сопутствующих соматических заболеваний обычно выполняют паллиативную операцию: наружное отведение мочи через уретерокутанеостому или нефростому. Применение лапароскопии на разных этапах хирургического вмешательства позволяет снизить травматизм вмешательства при сохранении его радикальности. Д.П. Холтобин разработал оригинальный способ гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, на который получил патент РФ.

Также автором предложен оригинальный способ лечения кавернозного туберкулеза предстательной железы, который позволяет очистить каверну предстательной железы от гнойно-некротического детрита и прервать патологический инфекционно-воспалительный процесс в ее стенке за счет коагуляции лазерным излучением; этот способ признан изобретением.

Предложенная автором балльная шкалы эффективности лечения урогенитального туберкулеза (ЭЛУТ) в оценке результатов терапии позволяет своевременно провести коррекцию лечения по объективным критериям.

Основные результаты диссертационного исследования Д.П. Холтобина вошли в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза (http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec5.pdf), в монографию «Альманах внелегочного туберкулеза», а также используются на циклах дополнительного профессионального образования ординаторов, аспирантов, врачей-фтизиатров, врачей-урологов.

Личный вклад автора.

Личный вклад автора носит определяющий характер и осуществлялось на всех этапах подготовки и проведения настоящей научно-исследовательской работы. Автору принадлежит основная роль в формировании темы, цели и задач, моделировании дизайна исследования. Автор самостоятельно провел анализ современной литературы по теме диссертации, и сформулировал рабочую гипотезу о возможности гетеротипического отведения мочи у больных осложненным урогенитальным туберкулезом с высокой степенью коморбидности. Автор лично разработал и внедрил способ комбинированного малоинвазивного хирургического лечения больных кавернозным туберкулезом простаты. Автор самостоятельно выполнил планирование и сбор научных данных. Автор сформировал электронные базы данных и провёл статистическую обработку материала с последующим анализом и обсуждением результатов исследования. Автор принимал участие в написании всех опубликованных работ по результатам исследования и вёл переписку с редакционной коллегией журналов.

Структура диссертации.

Диссертация Дениса Петровича Холтобина построена по традиционному типу на принципах доказательной медицины, изложена на 245 страницах машинописного текста, иллюстрирована 1 схемой, 69 рисунками, 17 таблицами и 13 диаграммами; основные положения иллюстрируют семь

клинических наблюдений. Диссертация 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.

Оформление диссертации, ее содержание и завершенность.

Текст диссертации и автореферата Холтобина Дениса Петровича соответствует требованиям ГОСТа 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Введение содержит все необходимые подразделы: актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

Обзор литературы состоит из семи параграфов, в которых анализируются актуальные представления по эпидемической ситуации по внелегочному туберкулезу, включая особенности внелегочного туберкулеза у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека представлена характеристика туберкулеза простаты. Изложены данные современной литературы по поводу рецидивов урогенитального туберкулеза, оценки эффективности лечения таких больных и представлены взгляды на эволюцию хирургического лечения больных урогенитальным туберкулезом.

В главе 2 описаны материал и методы исследования, этот раздел диссертации построен традиционно. Третья глава посвящена роли туберкулеза мочеполовой системы в общем бремени внелегочного туберкулеза. Д.П. Холтобин дает детальную характеристику эпидемической ситуации по урогенитальном туберкулезу в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в динамике за 20 лет, анализирует рецидивы этой локализации туберкулеза, показывает влияние ко-инфекции с вирусом иммунодефицита

человека на структуру локализаций внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке.

Глава 4 посвящена изучению возможностей малоинвазивной хирургии при распространенном и осложнённом урогенитальном туберкулезе. Д.П. Холтобин в этом разделе выполнил сравнительный анализ операций при туберкулёзе почек открытым и лапароскопическим доступами, описал особенности патологической морфологии кавернозного процесса в почке. Автор подробно изучил результаты минимально-инвазивных операций, выполненных больным туберкулезом мочеполовой системы, в том числе по авторским методикам, защищенным патентами РФ: способ гетеротопического отведения мочи больным туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с отягощенным соматическим состоянием, и способ малоинвазивного комбинированного хирургического лечение больных туберкулезом предстательной железы.

В заключительной главе Обсуждение автор дискутирует с другими исследователями. Также диссертация содержит выводы, которых восемь и практические рекомендации.

Таким образом, диссертационная работа Дениса Петрович Холтобина законченное исследование; оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертации и автореферату диссертации. Принципиальных замечаний по структуре и оформлению диссертации и автореферата не возникло.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях (журналах ВАК РФ).

Основные результаты диссертационной работы Д.П. Холтобина отражены в 35-х научных публикациях, 22 из них опубликованы в изданиях из Перечня рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертации на соискание учёной степени доктора наук, утверждённого Высшей аттестационной комиссией (из них 16 – входят в международную библиографическую базу данных Scopus / Web of

Science). Четыре статьи опубликованы в зарубежных журналах, входящих в базу данных Scopus, из них две – в базу данных Web of Science. Также материалы диссертации представлены в пяти главах в монографиях, в клинических рекомендациях Федерального уровня.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные Д.П. Холтобиным результаты диссертационного исследования интересны не только с научной точки зрения, но и являются важными для практического здравоохранения.

Особенности патогенеза распространенного и осложненного урогенитального туберкулеза, заключающиеся в избыточном фиброзировании, значительно затрудняют оперативное лечение. Тем не менее с использованием современного медицинского оборудования автор выполнял больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом весь спектр операций лапароскопически, при этом частота осложнений была в 2,64 раза ниже, чем при открытых операциях. С позиций теоретической и практической значимости заслуга представленной диссертации заключается в разработке алгоритма ведения больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом, нуждающихся в хирургической помощи.

Применение минимально-инвазивных методов лечения при распространенном и осложненном урогенитальном туберкулезе, разработанных соискателем, четкое определение показаний и противопоказаний к тому или иному виду хирургического вмешательства имеют важное практическое значение.

Разработанный Д.П. Холтобиным способ гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с тяжелыми сопутствующими заболеваниями позволяет существенно повысить качество жизни этой тяжелой категории пациентов.

Предложенный автором способ лечения кавернозного туберкулеза простаты – единственный, который позволяет добиться санации каверн предстательной железы.

Критерии, используемые в оценке эффективности проведённой терапии больных туберкулезом легких, неприменимы в отношении урогенитального туберкулеза, поскольку каверны почек и простаты не подлежат закрытию или обратному развитию, а микробиологическая верификация диагноза не превышает 38%. Предложенная Д.П. Холтобиным балльная шкала оценки эффективности лечения больных урогенитальным туберкулезом позволяет объективизировать оценку результатов терапии

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат диссертационной работы Дениса Петровича Холтобина в полном объеме раскрывает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями от 01.10.2018) и ГОСТа 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

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.

Замечания и вопросы по содержанию работы.

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением ВАК РФ о порядке присуждения ученых степеней.

Таким образом, 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. Автор определил роль урогенитального туберкулеза в бремени внелегочного, оценив динамику заболеваемости за длительный период, частоту развития рецидивов и особенности коморбидности с ВИЧ-инфекцией. Диссертант провел сравнительный анализ структуры нефротуберкулеза в трех ключевых точках: первый период - 1999-2004 гг., второй период - 2005-2014 гг., и третий период - 2015-2020 гг., что позволило установить статистически значимое утяжеление клинических форм заболевания в последние годы. Соискатель разработал способ объективной оценки результатов лечения больных туберкулезом мочеполовой системы, сопоставил эффективность открытого и лапароскопического выполнения операций при распространенном и осложненном нефротуберкулезе.

Важным достижением является разработка способа гетеротопического отведения мочи больным туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с отягощенным соматическим состоянием, оценить его эффективность, равно как и способа комбинированного малоинвазивного хирургического лечения больных туберкулезом предстательной железы, оценить его эффективность,

что позволило существенно повысить качество жизни этой тяжелой категории пациентов.

Работа 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 и рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология и 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук

Котов Сергей Владиславович

05.09.2022

Сведения об официальном оппоненте:

Котов Сергей Владиславович, доктор медицинских наук (14.01.23), доцент, заведующий кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, Москва, Островитянова 1

Приемная ректора: +7 (495) 434-14-22

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Телефон оппонента: +7 965 439-48-39 e-mail: urokotov@mail.ru

Подпись заверяю:

