

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

«Приволжский исследовательский
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава
России)

Минина и Пожарского пл., 10/1
г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-
470

тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-
01-84

<http://pimunn.ru/>

e-mail: kanc@pimunn.net

ОКПО 01963025, ОГРН 1025203045482

ИНН/КПП 5260037940/526001001

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава
России)

Карякин Н.Н. д.м.н., доцент

«16» мая 2025



№ _____ от _____

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Гоняева Артема Романовича на тему «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 выполненной диссертации.

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. В клинической урологии существует острая необходимость разработки комплексного симптоматического и

этиопатогенетического лечения, оценка результатов которого должна проходить через визуальные и количественные параметры

Поэтому, тема диссертации Гоняева А. Р. «Совершенствование методов визуализации состояния мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом и эффективности его восстановления» в рамках специальности 3.1.13 Урология и андрология является актуальной и имеет как фундаментальную, так практическую значимость.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Научно-квалификационная работа выполнена в соответствии с основным направлением научной деятельности кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертационное исследование построено согласно четко разработанному дизайну, позволяющего достичь поставленную цель при реализации сформулированных задач. Структура диссертационного исследования и способ изложения полученного материала позволяют проследить логику построения рабочей гипотезы, анализ собственных данных последовательно перетекают в умозаключение и резюме.

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, подтверждены данными исследования, и основаны на литературно - библиографической справке, достаточном числе наблюдений, использовании современных методов исследования.

Достоверность полученных в работе результатов, обоснованность научных положений, выводов и заключений не вызывает сомнения и базируются на продуманном методическом и методологическом подходе в выполнении диссертационного исследования, с использованием метода математического анализа, а также современных методов статистической обработки цифрового материала, которые позволили выявить высокую значимость патогенетического подхода к диагностике и лечению у женщин с клиникой позднего лучевого цистита.

Научная новизна и значимость полученных автором результатов для науки и практики

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. Показано наличие гистоморфологических и ультраструктурных корреляций в проявлениях нарушения мочетканевого барьера у женщин и влияния на его

восстановление различных схем лечения. По данным неинвазивной совмещенной ПЭТ/КТ томографии с ¹¹C-холином выявлено визуальное и количественное повышение молекулярно-клеточного метаболизма в стенке мочевого пузыря, отражающее клинико-лабораторные, инструментальные и цитоморфологические проявления позднего лучевого цистита, а 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.

Выводы, сделанные в диссертации, обладают высокой клинической значимостью и могут быть внедрены в реальную медицинскую практику. Разработанные диагностические критерии и терапевтические подходы позволяют повысить эффективность лечения, сократить сроки терапии и улучшить качество жизни пациентов. Работа выполнена на высоком научном уровне и вносит существенный вклад в развитие современной урологии.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты диссертационного исследования расширяют познания генеза позднего лучевого цистита у женщин. Полученные научные результаты новы, интересны не только с научной точки зрения, но и являются важными для практического здравоохранения.

С практической точки зрения важно, что применение высокотехнологичного метода совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ¹¹C-холином позволяет дистанционно визуализировать регион 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. Полученные результаты могут быть использованы в работе урологических стационаров, а также учебном процессе и научно-исследовательской работе медицинских ВУЗов, в программах последипломного обучения для специалистов в области урологии

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации и отражает ее наиболее существенные положения, выводы и практические рекомендации

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, 5 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ по специальности 3.1.13 Урология и андрология. Автор имеет свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623880 «Статистические данные обследования пациентов с поздним лучевым циститом и критериев эффективности лечения. Заявка № 20262372 от 03 сентября 2024 г. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025610931 от 15.01.2025. «Компьютерная программа визуальной и блочной 3D-ультраструктурной визуализации вероятности нарушения мочетканевого барьера мочевого пузыря по результатам ПЭТ/КТ всего тела 11С-холином»

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

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста. Состоит из введения, главы обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего отечественных 33 и 109 иностранных авторов. Работа содержит 26 таблиц, 37 рисунков

Цель работы соответствует теме диссертации, сформулированные автором задачи помогают в раскрытии цели. Структура и содержание глав диссертационной работы построены в логической последовательности.

Обзор литературы в достаточной степени отражает современное состояние изучаемой проблемы. Проведенный литературный анализ является логической базой для анализа собственных данных автора.

Частота лучевого цистита составляет 25-65%, он является осложнением радиационной терапии с частотой тяжелых форм, превышающей 8-10%.

Особенностью лучевого поражения является то, что оно может проявиться в любой момент постлучевого наблюдения и представляет собой прогрессирующее разрушение мочевого пузыря, мочеточника и мочеиспускательного канала. У ряда пациентов лучевое поражение мочевого пузыря становится неизбежным в силу специфики устраняемого основного заболевания или примененного метода лечения. До настоящего времени патогенез позднего лучевого цистита до конца не изучен, не установлены инструментальные, цитоморфологические и ультраструктурные характеристики позднего лучевого поражения стенки мочевого пузыря у женщин. Отсутствие этих знаний не позволяет разработать патогенетическую терапию больных поздним лучевым циститом. Все известные методы диагностики являются недостаточными для оценки состояния подслизистого слоя и детрузора. Лучевой цистит, да и в общем лучевое поражение нижних мочевых путей является очень грозным осложнением, не редко инвалидизирующим и жизнеугрожающим.

Диагностика лучевого цистита основывается преимущественно на исключение других причин симптомов цистита. Первичная оценка включает изучение полного анамнеза пациента, физикальное обследование, общий анализ и бак посев мочи, цитологию мочи, УЗИ мочевого пузыря, уретроцистоскопию и биопсию. КТ и МРТ мало информативны при этом заболевании. Учитывая перечисленное, необходима разработка метода обнаружения деструкции тканей, позволяющая провести количественную оценку изменений соединительно-тканного матрикса органа, в том числе и на микроскопическом уровне.

Лучевое повреждение является трудно поддающимся для лечения состоянием. В литературе много внимания уделяется внутривезикулярным инстилляциям мочевого пузыря разными растворами в сочетании с фитотерапией, гипербарической оксигенацией. Вместе с тем системная терапия (гемостатическая, противовоспалительная, антибактериальная) не имеет прочной основы и не рекомендуется в качестве рутинного лечения лучевого цистита.

Хирургическое лечение рассматривается как крайняя мера, в случае резистентности к другим формам терапии. К ним относят: селективную эмболизацию внутренних подвздошных артерий, гемостатический ТУР, в запущенных, жизнеугрожающих ситуациях прибегают к цистэктомии.

В главе «Материалы и методы исследования» автором представлено подробное описание клинического материала, объем которого составил 136 женщин, больных поздним лучевым циститом и 30 здоровых женщин группы сравнения. Представлены критерии включения и исключения. На первом этапе автором проводился клинико-анамнестический анализ данных пациентов, выполнялось общеклиническое обследование, количественное определение уровня глюкозы в моче, ультрасонография и диагностическая уретроцистоскопия и устанавливался диагноз. На втором этапе выполнялось обследование пациенток с помощью функциональных, рентгенологических, морфологических, ультраструктурных и ПЭТ/КТ молекулярно-клеточных методов обследования. На основании всех проведенных обследований устанавливался окончательный диагноз. На третьем этапе происходила рандомизация и разделение пациенток по группам. первая (контрольная) группа (n=83): получала стандартную медикаментозную и симптоматическую терапию, вторая группа (n=24): получала стандартную симптоматическую терапию, дополненную инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки мочевого пузыря, содержащего 50 мл раствора гиалуроновой кислоты, третья группа (n=29): получала стандартную симптоматическую терапию, дополненную инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки мочевого пузыря и приемом фитокомплекса 1 капсуле 2 раза в день в течении 2 месяцев.

На сегодняшний день нет клинических рекомендаций по лучевому циститу, поэтому за стандартную терапию взяты рекомендации по лечению

бактериального цистита. Критериями эффективности служили: прекращение дизурии, нормализация анализов мочи, прекращение бактериурии.

На четвертом этапе исследования автором проведена оценка клинической эффективности каждого метода лечения с выделением наиболее эффективного. На основании полученных результатов построена ROC кривая оценки модели, для предсказания вероятности рецидива ПЛЦ.

Главы диссертации посвященные результатам исследования. Изложены подробно, отражают результаты проведенного научного исследования. Комплексное обследование проводилось в трех точках: 1) При поступлении; 2) Через 8 недель от начала лечения; 3) Через 12 месяцев после окончания лечения В работе четко отражается роль референсной глюкозурии и корреляция между ее уровнем и бактериурией, что приводит к обострению бактериального цистита на фоне лучевого повреждения стенки мочевого пузыря в 62,5 процентах случаев (85 пациенток).

В результате иммунохимического и морфометрического анализа структуры мочевого пузыря у женщин с ПЛЦ выявлено, что изменения в стенке мочевого формируются за счет снижения площади эпителиального покрова, с образованием в строме воспалительного инфильтрата, с участием клеток с экспрессией CD20, CD138, LIF-фактора, повышение индекса ИРИ (CD4/CD8 ($p < 0,05$)).

В результате проведения сканирующей и просвечивающей микроскопии даны характеристики мочетканевого барьера у женщин без урологического анамнеза: интактный уротелий с неизменным межклеточным пространством, неповрежденными плотными соединительными комплексами и интактной собственной пластинкой без лейкоцитарной инфильтрации. Мышечный слой детрузора представлен нормальной морфологией миоцитов с узким межклеточным пространством. В тоже время при ПЛЦ происходит 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. Одновременно, в детрузоре отмечено расширение межклеточного пространства между миоцитами.

Установлены особенности молекулярно-клеточного метаболизма 11С-холина в стенке здорового мочевого пузыря и вовлеченного в позднее лучевое воспаление, которые выражаются в достоверном увеличении тропности утолщенной стенки мочевого пузыря к 11С-холину, в условиях хронического постлучевого воспаления, значительно превосходящей показатели метаболизма у здоровых женщин.

Для определения эффективности различных схем симптоматического и патогенетического лечения больные поздним лучевым циститом, пациентки были рандомизированы в 3 подгруппы. В результате проведенного анализа, установлено, что 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%). Автор делает вывод, что терапия, которую получала 3 группа пациентов оказалась не только более эффективна в клиническом плане, но и в отношении частоты рецидивов, что достоверно повышало качество жизни этих женщин. В завершение главы представлена модель ROC анализа.

Работа хорошо проиллюстрирована и содержит подробные результаты современного статистического анализа, необходимые для обоснования сделанных выводов. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют важное значение для врачей урологов.

Предложен метод неинвазивного анализа состояния мочетканевого барьера мочевого пузыря и анализа эффективности проведенного лечения.

Принципиальных замечаний к работе нет. Основная позиция автора представляется понятной и обоснованной. Изложение материала позволяет высоко оценить диссертационное исследование Гоняева А.Р., однако в процессе дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Понятие «мочетканевой барьер» крайне редко встречается в публикациях. Как Вы считаете есть ли какая то корреляция его состоятельности в верхних и нижних мочевых путях при лучевом повреждение?
2. Почему при лучевой травме нижних мочевых путей уменьшается метаболизм 11 С-холина в почечной паренхиме?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о присуждении ученых степеней

Таким образом, научно-квалификационная работа Гоняева А.Р. на тему «Совершенствование методов визуализации состояния мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом и эффективности его восстановления» 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.

Диссертация, автореферат и отзыв о научно-практической значимости диссертации Гоняева А.Р. обсуждены и одобрены на заседании кафедры урологии ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

На заседании присутствовало 7 человек

Проголосовали: «за» - 7 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет

Протокол № 4 от «14 мая» 2025 года

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой урологии им. Е. В. Шахова

ФГБОУ «ПИМУ» Минздрава России,

Доктор медицинских наук, профессор

(специальность 3.1.13 Урология и андрология)

В.Н Крупин

Подпись профессора В.Н. Крупина заверяю

Ученого секретаря

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

к.б.н



Ю.А.Сорокина

Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1

Контактный телефон: +7 831 422-12-50

E-mail: rector@pimunn.net

Официальный сайт: <https://pimunn.ru>