

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

Дерюгиной Людмилы Александровны о научно-практической значимости диссертации Бетанова Зилима Вячеславовича на тему «Лечение детей раннего возраста с нерефлюксирующиммегауретером»,представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – Детская хирургия

Актуальность темы диссертации

Врождённый нерефлюксирующиймегауретер (ВНМУ) был и остается одним из наиболее распространенных врожденных пороков мочевыделительной системы у детей (25-30% обструктивных уропатий), патогенез которого многообразен, а вероятность повреждения паренхимы и прогрессирующей потери функции органа велика. Рецидивирующее течение инфекции мочевых путей, сопутствующие нарушения уродинамики нижних мочевых путей и поздние сроки проведения корригирующих процедур – являются факторами, отрицательно влияющими на результаты лечения детей с данной патологией.

Современная детская урология, опирающаяся на антенатальную диагностику пороков развития мочевыделительной системы, приобрела неоценимые возможности повлиять на данную ситуацию за счет ранней диагностики врожденной патологии, дающие основания к лечению пациентов в максимально раннем возрасте на доклиническом этапе.

Однако, только фактом антенатальной диагностики ВНМУ не ограничивается интерес к антенатальным ультразвуковым исследованиям плода. За антенатальными исследованиями будущее и антенатальная история формирования порока может явиться дополнительным источником информации о сложном патогенезе ВНМУ.

Число младенцев, у которых наличие пиело-уретерэктазии, диагностировано на ante- и постнатальном этапе, растёт. В то же время, данное обстоятельство поставило перед детскими урологами новые задачи, сфокусированные на раннем возрасте пациентов и морфо-функциональных особенностях организма. Поэтому необходимость поиска рациональных схем постнатального обследования стала объективной реальностью. Представленная диссертация посвящена именно такой проблеме, при этом дизайн исследования сопряжен с принципом минимальной инвазивности при выполнении диагностических и лечебных процедур, что определяет актуальность и значимость выбранной темы.

Ранняя диагностика порока развития и поступление пациентов в стационар на этапе доклинических проявлений усложняют задачи исследователей, которые обусловлены поиском доклинических маркеров почечного повреждения для оценки исходного повреждения почечных функций, а так же динамики состояния в процессе лечения и мониторинговании его результатов.

Научные исследования последних лет продемонстрировали убедительные данные о разнообразии патогенеза врожденного нерефлюксирующего мегауретера. Существуют различные формы МУ, когда помимо первичной обструкции уретерovesикального соустья выявляются варианты мегауретера, обусловленного функциональным характером обструкции вследствие нарушения сократимости мочеточника, так и обструктивным влиянием мочевого пузыря при его нейрогенных дисфункциях.

Данные разработки существенно изменили имеющуюся хирургическую концепцию в лечении больных с НРМУ, расширяя спектр миниинвазивных эндоскопических методик, ограничивая показания к открытому хирургическому вмешательству.

Методы эндоскопического обужирания и стентирования дистальных отделов мочеточников с помощью низких J-стентов введены в хирургическую практику достаточно широко, однако в отношении детей младшего возраста требуют дальнейшего изучения в плане выработки четких показаний к применению, отработки методик выполнения и послеоперационного ведения пациентов.

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных проблеме НРМУ, остаются вопросы оптимальной диагностики, отработки четких показаний и технологий щадящих методов лечения при решении данной проблемы у детей раннего возраста. Это определяет актуальность проблемы и диктует необходимость дальнейших исследований.

Целью исследования, проводимого Бетановым З.В., явилось улучшение результатов лечения детей раннего возраста с нерефлюксирующим мегауретером путём усовершенствования диагностических мероприятий и лечебных протоколов с использованием малоинвазивных методик.

Таким образом, поднятые автором проблемы, связанные с оптимизацией антенатальных и постнатальных исследований при диагностике НРМУ у детей раннего возраста, включение показателя трансформирующего фактора роста (TGF- β) как маркера нарушенного нефрогенеза в комплекс обязательных предоперационных показателей, обоснованием показаний к эндоскопическому стентированию мочеточника являются чрезвычайно актуальными и имеют несомненную научно-практическую значимость.

Поставленные задачи логично вытекают из ее актуальности и раскрывают дизайн исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Анализ представленной научно-исследовательской работы показывает, что выдвинутые на защиту основные положения, а также выводы и практические рекомендации рационально обоснованы.

Полученные данные клинических, лабораторных, X-ray методов исследований обладают высокой степенью достоверности и представлены в работе в виде таблиц, графиков и рентгенограмм.

Выводы соответствуют поставленным задачам. Практическая и теоретическая значимость данных, полученных автором, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Научная новизна исследования

Впервые выявлен комплекс антенатальных ультразвуковых маркеров врожденного мегауретера, позволяющий поставить диагноз с 18-21 недели гестации, что позволяет планировать сроки постнатального обследования и лечения, обосновать госпитализацию в профильный стационар на этапе доклинических проявлений.

На основании критериев оценки результатов дооперационного обследования сформулированы показания к эндоскопическому методу бужирования и стентирования мочеочника с помощью низких J-стентов, оценены результаты, доказаны преимущества использования ее у детей раннего возраста с НРМУ.

Впервые установлены факторы неблагоприятного прогнозирования исхода проводимого стентирования и бужирования мочеочника при НРМУ, ограничивающие показания к его применению.

Впервые установлено, что уровень мочевого показателя трансформирующего фактора роста (TGF- β) коррелирует со степенью обструкции мочеочника и может быть использован как критерий тяжести НРМУ, оценки динамики течения заболевания, эффективности лечения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Анализ результатов проведенного исследования позволил определить антенатальные ультразвуковые маркеры выявления мегауретера с помощью экспертной ультразвуковой диагностики патологии плода уже со второго триместра гестации, сформировать прогноз, а так же стратегию и дифференцированную тактику дальнейшего обследования и лечения данной группы детей в ante- и постнатальном периоде.

В ходе исследования разработана модель диагностики, показания к дифференцированным способам хирургического лечения детей раннего возраста с НРМУ с позиции оценки состояния уродинамики нижних и верхних мочевых путей. Усовершенствование и использование эндоскопического метода бужирования и стентирования мочеочника низкими J стентами у детей раннего возраста с НРМУ позволило сформулировать пока-

зания, критерии отбора и оценки результатов при динамическом наблюдении за детьми. Применение данного метода привело к стабилизации уродинамики верхних мочевых путей, купированию инфекционных осложнений и созданию благоприятных условий функционирования пораженной почки, что в целом, привело к достижению положительных результатов лечения.

Итогом исследования явился разработанный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий, позволяющий оптимизировать тактику ведения детей раннего возраста с НРМУ.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в центральных медицинских журналах и сборниках научных трудов, из них 2 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация Бетанова Зилима Вячеславовича построена по традиционной схеме и изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 61 работу отечественных и 96 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 11 таблицами и 5 диаграммами.

Во введении автор четко формулирует цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость данной работы.

В первой главе (Обзор литературы) автор останавливается на вопросах эмбриогенеза данного порока, анатомических и функциональных вариантах обструкции при мегауретере, методах обследования с использованием функциональных проб при проведении эхографии, рентгенологических и радиоизотопных методов, существующих классификациях. Интерес представляют исследования, посвященные изучению биомолекулярных маркеров почечного повреждения и фиброгенеза, активно проводимых при изучении врожденных пороков мочевыделительной системы, включая НРМУ. Глубокому анализу подвергнут спектр методов хирургического лечения врожденного мегауретера с применением эндоскопического рассечения, дилатации уретерovesикального соустья, стентирования мочеточника при наличии его анатомической или функциональной обструкции. Подробный анализ с учетом разработанных критериев оценки результатов проведен по литературным данным отечественных и иностранных ученых.

Все сказанное в данной главе подтверждает актуальность проблемы и свидетельствует о необходимости дальнейших научно-практических исследований в данном направлении.

Во второй главе представлены материалы и методы, примененные в ходе выполнения работы. С 2007 по 2017 годы была обследована когорта из 212 пациентов (226 мочеточников) в возрасте от 0-12 месяцев с наличием НРМУ, разделенных на 2 группы в зависимости от качества проводимого антенатального обследования: 92 младенца – группа сравнения (2007 по 2011 г.г. антенатальное выявление порока при I–II уровне обследования беременных с эффективностью 34%) и 120 детей – основная группа (с 2012-2017 г.г. антенатальное исследование экспертного уровня при проведении пренатального консилиума с эффективностью 87%). Группы были сопоставимы по количеству пациентов, возрасту, морфо-функциональным параметрам. Оценивались результаты антенатального УЗИ обследования МВС плодов и данные рентгеноурологического обследования детей, проведенного в постнатальном периоде.

В зависимости от тяжести выявленной патологии лечебная тактика включала: динамическое наблюдение, миниинвазивное эндоскопическое вмешательство, реимплантация мочеточника. Эндоскопическое вмешательство проводилось в виде бужирования и стентирования мочеточника J – низким стентом по методике И.Л. Бабанина (1997 г.).

Глава написана традиционно, подробно, иллюстрирована таблицами.

В третьей главе автор подробно излагает результаты антенатального и постнатального обследования в основной и группе сравнения, результаты хирургического лечения.

Практически значимым является положение, полученное в результате УЗИ экспертного уровня с участием пренатального консилиума, при котором выделены достоверные УЗИ маркеры мегауретера плода в III триместре беременности: увеличение переднезаднего размера лоханки ≥ 7 мм; визуализация мочеточника; ослабление почечного кровотока в сравнении с контрлатеральной почкой. Это существенно позволило повысить достоверность антенатального диагноза, оценить тяжесть патологии плода, оптимизировать раннюю госпитализацию в профильный стационар пациентов на доклиническом этапе течения заболевания.

На основании данных рентгенологических методов и результатов ультразвукового исследования с диуретической нагрузкой, проведенные в постнатальном периоде, выделены группы с дифференцированной лечебной тактикой. При эндоскопическом лечении НРМУ была усовершенствована и внедрена в практику используемая методика бужирования устья мочеточника и его поэтапное стентирование. Данная методика существенно расширила возможности лечебного метода и позволила улучшить его эффективность.

Четко сформулированы показания к проведению стентирования: замедление темпов роста паренхимы почки, нарастание расширения мочеточника в течение первых 2–6

месяцев жизни, рецидивирующие инфекционные осложнения (2 и более), ослабление внутривисочечного кровотока при ЦДК, мозаичность показателей IR, снижение почечной функции по данным DMSA.

Проведен подробный анализ и оценены результаты эндоскопического лечения на этапах динамического наблюдения. Выделены критерии оценки эффективности лечения: купирование инфекционных осложнений; сокращение размеров собирательной системы почки и мочеточников; увеличение толщины паренхимы почки; улучшение внутривисочечного кровотока по данным доплерографии, функционального состояния почечной паренхимы функции по данным DMSA.

Выявлены и статистически доказаны клинически значимые факторы, ограничивающие эффективность метода, прогнозирующие неудовлетворительный результат эндоскопического лечения. Ими являются: наличие инфекционного-воспалительных осложнений, диаметр мочеточника ≥ 12 мм, снижение функции почек на ≥ 40 % .

Установлено, что уровень мочевого показателя трансформирующего фактора роста (TGF- β) коррелировал со степенью обструкции мочеточника. Исходный уровень TGF- β в диапазоне от $44,8 \pm 7,2$ pg/ml до $72,3 \pm 7,6$ pg/ml с последующим снижением показателей сопровождал благоприятный исход эндоскопического лечения. Динамическое снижение уровня TGF- β отражало клинически значимые положительные результаты стентирования, что позволило рассматривать указанные значения TGF- β как предиктор эффективности лечения. Более высокий уровень мочевого TGF- β ($174 \pm 31,6$ pg/ml) явился показанием к хирургической коррекции.

Результатом глубокого анализа проблемы и полученных в процессе исследования данных был разработан диагностический и лечебный протокол ведения детей раннего возраста с НРМУ, предусматривающий оптимальную маршрутизацию пациентов, использование рациональной диагностической программы и критериев обоснования выбора методов лечения, оценки эффективности результатов.

Глава написана подробно, каждое положение имеет статистическое доказательство, проиллюстрированное таблицами, графиками, приведены клинические примеры.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов.

В главе «Заключение» приводятся полученные результаты исследования: выделены прогностически значимые антенатальные маркеры эффективной диагностики врожденного мегауретера, с учетом данных постнатального урологического обследования определена тяжесть повреждения, сформулированы показания к проведению дифференцированных методов хирургического лечения, разработаны критерии эффективности эндоскопического лечения и факторы, предопределяющие неэффективность метода.

На основании результатов исследований сделано 4 вывода и разработаны практические рекомендации.

Выводы соответствуют поставленным задачам и являются следствием полученных данных. Практические рекомендации содержат указания к ведению пациентов с НРМУ, начиная с антенатального этапа, с последующей маршрутизацией пациентов и применением рациональных диагностических и лечебных методик, включая методы миниинвазивных эндоскопических вмешательств.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

В плане дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Каков минимальный возраст детей с наличием НРМУ, при котором вы применяли эндоскопические, и какой оптимальный возраст, на ваш взгляд, для их применения?

2. Каков спектр осложнений, которые вы наблюдали после эндоскопических вмешательств, какие методы купирования осложнений вы применяли?

Заключение

Диссертационная работа Бетанова Зилима Вячеславовича на тему «Лечение детей раннего возраста с нерефлюкстрирующиммегауретером», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – Детская хирургия, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи, посвященной оптимизации методов диагностики и лечения детей с нерефлюкстрирующиммегауретером, начиная с антенатального периода, и позволяющих минимизировать неблагоприятное течение врожденного патологического процесса за счет максимально ранних сроков лечения, рациональной маршрутизации пациентов, использования миниинвазивных методов диагностики и эндоскопического лечения.

Таким образом, работа Бетанова Зилима Вячеславовича на тему «Лечение детей раннего возраста с нерефлюкстрирующиммегауретером», выполненная под руководством д.м.н., профессора Меновщиковой Людмилы Борисовны, является научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований, решена важная задача – улучшение результатов хирургического лечения детей с указанной патологией. По актуальности, новизне и практической значимости полученных результатов работа Бетанова Зилима Вячеславовича соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней ВАК Министерства образования РФ», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Бетанов З. В. Заслуживает присвоения

искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.19 -
детская хирургия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры хирургии детского возраста

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Минздрава России, доктор медицинских наук

(научная специальность 14.01.19 - детская хирургия, 14.00.09. – педиатрия)

профессор

Дерюгина
«24» *февраля* 2020г. Дерюгина Людмила Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образо-
вания «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовско-
го» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая
Казачья, 112,

e-mail: meduniv@sgmu.ru, телефон: +7(845-2)-27-33-70.

Подпись д.м.н., профессора Л.А.Дерюгиной ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь Ученого Совета

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Минздрава России,

доктор медицинских наук Т. Е. Липатова

