

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Рогозина Дмитрия Сергеевича

«Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Актуальность темы обусловлена тем фактом, что первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), ранее считавшийся редким заболеванием, на сегодняшний день стал не только медицинской, но и значимой социальной проблемой. Проблема ПГПТ за последние двадцать лет претерпела значительную трансформацию, перестав быть уделом узкого круга специалистов. В значительной мере это связано с получением новой информации о полиморфизме клинических проявлений ПГПТ, а также об истинной частоте заболевания. По данным J.P.Bilezikian et al. (2017) отмечается выраженный тренд роста заболеваемости ПГПТ во всем мире. В когорте пациентов с ПГПТ значимую долю составляют больные с мочекаменной болезнью (МКБ), являющейся классической клинической манифестацией ПГПТ. Частота выявления конкрементов в почках у больных ПГПТ менялась на протяжении времени, что в значительной степени зависело от методов, используемых для их визуализации. Сегодня частота манифестных камней в почках при ПГПТ сократилась за 50 лет с 60% до 20% (J.Starup-Linde et al.,2012), а выявление бессимптомных конкрементов и нефрокальциноза за счет использования компьютерной томография значительно выросло (S.Cassibba et al.,2014).

Сегодня гиперкальциурия, которая выявляется у большинства больных с ПГПТ, признается значимым компонентом в патофизиологии нефролитиаза, но конкретный механизм связи между ПГПТ и нефролитиазом по прежнему до конца не ясен. Подтверждением этому служит тот факт, что большинство

пациентов с ПГПТ не страдают нефролитиазом, хотя факторы, связанные с повышенным риском камнеобразования, у них присутствуют.

Также на сегодняшний день остается много вопросов по оценке морфологической основы ПГПТ. Имеются разноплановые и противоречивые мнения о вариантах клинических проявлений, особенностях течения ПГПТ, а также о тенденции к рецидивированию при опухолях и гиперплазии околощитовидных желез (ОЩЖ), хотя до сих пор не выработаны четкие критерии дифференциальной морфологической и клинической диагностики основных причин ПГПТ.

Сегодня признано, что в лечении ПГПТ, особенно наиболее тяжелых форм, одним из самых эффективных является хирургическое вмешательство. В большинстве случаев лишь операция обеспечивает эффективную коррекцию минерального обмена. Но имеется много нюансов, начиная с точной топической диагностики ОЩЖ и завершая реабилитацией, которые не позволяют гарантировать больным отличный результат. Отечественными и зарубежными эндокринологами, остеопатами и хирургами разработаны рекомендации и протоколы по диагностике и лечению ПГПТ. В то же время остается большое число вопросов для дискуссии, начиная с подбора диагностических методик и формирования диагностических критериев и завершая долгосрочным прогнозом. В связи с этим работа Д.С.Рогозина «Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом», посвященная решению ряда вопросов рассматриваемой проблемы, является актуальной и современной.

Достоверность и новизна выводов и результатов диссертации.

Тема научного исследования, поставленные автором цель и задачи соответствуют специальности 14.01.17-хирургия. Достоверность результатов работы подтверждается большим объемом клинического материала, собранным в хирургическом и урологическом отделениях МАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 г. Челябинска, являющейся клинической базой кафедры общей хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Клинический материал достаточен для обобщения и получения достоверных выводов. Методы, использованные автором в работе, современны, информативны, ранее опробованы большим числом исследователей и позволяют решить поставленные задачи. Диссертация, представляемая к защите, содержит большой самостоятельный фактический материал и разработки не только хирургического плана.

Выводы сформулированы, исходя из фактического материала, по числу соответствуют поставленным задачам и в полной мере отвечают на них. Практические рекомендации сформулированы логично, являются итогом самостоятельного исследования и аналитической оценки, имеют несомненное практическое значение.

Новизна представленной работы заключается в том, что автор впервые изучил заболеваемость ПГПТ у пациентов с уролитиазом в Южно-Уральском регионе России и установил, что у 4,7% больных именно ПГПТ является причиной уролитиаза. Автором в ходе проспективного, одномоментного, разнопланового (клинического, лабораторного, иммуногистохимического) исследования доказано, что всем больным с уролитиазом необходимо проводить скрининг на предмет выявления ПГПТ ввиду высокой вероятности его наличия. Также впервые установлено, что экспрессия Циклина Д1 может служить достоверным дифференциальным диагностическим критерием, позволяющим отличить аденому от гиперплазии ОЦЖ.

Ценность для науки и практики.

Научная ценность работы представленной Д.С.Рогозиным заключается в разработке новаторских оригинальных подходов к диагностике и оптимизации существующих методов хирургического лечения больных с ПГПТ на основе использования современных высокотехнологичных и эффективных методик.

Работа имеет конкретное практическое значение. Автором предложен алгоритм организационных, диагностических и лечебных мероприятий при подозрении на почечную форму ПГПТ (акт внедрения от 05.12.2016).

Предложен опросник, объективизирующий жалобы больных (заявка на патент №2016148999).

Полученные результаты могут быть рекомендованы для использования в работе научно - исследовательских учреждений и клиник, занимающихся лечением пациентов с заболеваниями ОЦЖ. Работа имеет существенное значение для специалистов в области хирургии, эндокринологии, урологии, нефрологии и лучевой диагностики.

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, 5 глав, которые включают обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы с результатами собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список использованной литературы. Текст иллюстрирован 10 таблицами и 33 рисунками.

Во введении автор аргументирует актуальность работы, указывая на сложности проблемы оценки клинического течения и выявления ПГПТ у больных уролитиазом. Подчеркивается, что пациенты с ПГПТ- ассоциированным уролитиазом являются постоянными урологических клиник. Автор мотивирует выполнение работы и тем, что проблема формирования камней в почках многопланова, и ПГПТ является лишь одним из факторов, провоцирующих патологический процесс. Также как уролитиаз не является обязательным маркером ПГПТ, также ошибочным является обязательный поиск ПГПТ у больных с МКБ. Как следствие, возникают вопросы глубины и специфики обследования этих пациентов в плане перспектив выбора метода лечения и долгосрочного прогноза. Анализ литературы показывает, что хирургическая тактика при ПГПТ, несмотря на кажущуюся простоту, является достаточно сложной и неоднозначной, существует много до конца нерешенных вопросов. Автор сделал попытку решить некоторые из имеющихся вопросов, а также упорядочить методическую составляющую проблемы.

Целью исследования является повышение эффективности диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом.

Для достижения цели работы автор планировал решить 4 задачи. Формулировка задач конкретна, лаконична, понятна, по своей глубине задачи соответствуют уровню работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По этому разделу замечаний нет.

В обзоре литературы автор работы обозначает основные вопросы в проблеме ПГПТ и связанного с ним уролитиаза. Объем обзора литературы большой - 21 страница. Его можно сократить, оставив лишь ту информацию, которая непосредственно связана непосредственно с основной идеей работы. Исходя из дальнейшего изложения работы, в обзоре можно выделить два основных раздела. Первая часть обзора посвящена анализу неоднозначных, а подчас противоречивых публикаций, посвященных патогенезу и клиническим проявлениям ПГПТ и уролитиаза. Соискатель справедливо отметил, что на сегодняшний день патогенетические причины существования изолированной почечной формы ПГПТ не совсем ясны. Говоря об эпидемиологии ПГПТ, автор работы подчеркнул, что частота ПГПТ в России недооценена, то есть в несколько раз ниже истинных цифр. В обзоре литературы соискатель анализирует критерии раннего выявления ПГПТ, делает акцент на наличие нормокальцемических и нормогормональных форм ПГПТ, нарушающих «стройную» картину патофизиологической цепочки развития ПГПТ и его клинических проявлений. Подводя итог раздела, соискатель говорит о том, что многообразие симптомов и клинических форм ПГПТ не находит четкого объяснения. Гораздо больше вопросов в патофизиологии взаимоотношения ПГПТ с уролитиазом. Хотя высокая концентрация паратгормона создает идеальные условия для появления камней в почках, но они формируются не у всех больных. Поэтому оценить риск развития уролитиаза на основании биохимических исследований достаточно проблематично. Второй раздел обзора литературы посвящен патоморфологии ПГПТ. Говоря об аденомах и гиперплазии ОЦЖ, соискатель

отмечает, что четкая зависимость уровня паратгормона от морфологического субстрата не установлена. Наименее изученными являются молекулярно-генетические изменения в клетках измененных ОЦЖ. Автор работы проводит данные о некоторых из ИГХ-маркеров, которые планирует изучить в своей работе. В заключении главы соискатель проводит анализ публикаций, касающихся влияния хирургического вмешательства при ПГПТ на течение уролитиаза. Автор работы хорошо ориентируется в публикациях, посвященных изучаемой проблеме. В целом обзор читается с интересом, автор умело расставляет акценты. Обращает на себя внимание малое число отечественных публикаций - 35 из 196, это, скорее всего, объясняется тем, что более интенсивно данная научная проблема разрабатывается за рубежом.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования. В представленной работе приводятся данные о 943 пациентах хирургического и урологического отделений МАУЗ ОТКЗ Челябинской городской клинической больницы №1, которые находились на обследовании и лечении в клинике в 2012 - 2015 гг. Согласно задачам работы анализировались результаты обследования двух групп больных – 108 больных с ПГПТ и 835 больных с уролитиазом. Больные с уролитиазом в свою очередь были разделены на 3 подгруппы: с нормокальциемией, с гиперкальциемией и с ПГПТ. Пациенты с ПГПТ были разделены на 2 подгруппы - с уролитиазом и без него. Экспрессия ИГХ-маркеров была определена на депарафинизированных срезах патоморфологических препаратов, полученных после 45 операций по поводу ПГПТ.

В работе использованы современные, объективные и научно значимые лабораторные и инструментальные методы исследования. Одной из сильных сторон представленной работы является использование современных методик статистического анализа. Данный факт позволяет считать достоверным представленный материал, результаты его осмысления и соответствующие выводы.

В третьей главе (13 страниц) автор работы анализирует данные изучения особенностей клинического течения уролитиаза при ПГПТ и гиперкальцемии. По итогам скрининга кальция крови и фосфора у больных с уролитиазом было установлено, что в 80,8% уровень кальция был в пределах нормальных значений, а из 160 пациентов с гиперкальцемией ПГПТ был выявлен в 24,7%. При анализе подгрупп по полу, возрасту, дебюту уролитиаза статистически значимые отличия не установлены. При анализе клинических и лабораторных показателей были подтверждены зависимости между возрастом и уровнем ПТГ, дебютом уролитиаза и уровнем Са крови, уровнем Са и ПТГ, а также более частая заболеваемость ПГПТ у женщин (известные литературные данные). Трактовка автором зависимости локализации конкрементов от различных параметров достаточно спорна, и, хотя автором приводится статистический анализ, сложно согласиться с тем, что расположение камня в мочеточнике зависит от уровня кальция в крови. Также хотелось бы задать вопрос. Вы в течение 3 лет проводили скрининг гиперкальцемии среди всех больных уролитиазом. Насколько это было экономически оправданно? Как это повлияло на количество операций по поводу ПГПТ в вашем отделении эндокринной хирургии?

В главе 4 дается оценка особенностям течения ПГПТ (клиники, метаболизма и морфологии ОЦЖ), сочетанным с уролитиазом. Основой раздела было обследование 108 пациентов с ПГПТ. Из числа обследованных мужчин было всего лишь 14. Столь малое число наблюдений делает сомнительными некоторые статистические выкладки в главе, в частности по гендерному признаку, а именно установление нормокальцемической формы у 21,4% мужчин (3 человека??) и т.д. Автором были получены статистически значимые отличия в подгруппах по уровням фосфора и паратгормона. Заключение автора о более частом поражении нижних ОЦЖ является установленным фактом (А.П.Калинин, 2010; С.Н.Пампутис, 2017). При изучении иммунногистохимического профиля патологически измененных ОЦЖ автор установил, что экспрессия циклина Д1, р53, CD4, виментина и

ki-67 в группах больных с уролитиазом и без него статистически не отличалась. Но были получены очень интересные статистически значимые отличия по экспрессии циклина Д1 в ткани гиперплазированных ОЩЖ и аденом ОЩЖ. На основании этого автор предлагает использовать экспрессию циклина Д1 в качестве дифференциального диагностического теста. И тем самым решить проблему, над которой патоморфологи бьются не одно десятилетие. Это заслуживающее внимания предложение. А влияет ли характер экспрессии циклина Д1 на выбор метода лечения и препаратов, как, например при раке молочной железы? Также заслуживает внимания выявленная корреляция экспрессии CD4 с уровнем паратгормона.

В главе 5 автор оценивает влияние проведенных хирургических вмешательств по поводу ПППТ на фосфорно-кальциевый обмен и течение уролитиаза у 56 больных. Удаление измененных ОЩЖ привело к значимому снижению уровня паратгормона и кальция в крови. Кроме лабораторных показателей автор изучил динамику клинических симптомов, используя модифицированную шкалу. Исходя из представленного материала, становится ясно, что общесоматические, висцеральные и психосоматические симптомы, которые были выражены до операции, становились менее яркими, что сказалось на самочувствии больных, особенно у пациентов с уролитиазом. При углубленном изучении проблемы автор установил, что выраженность висцеральных симптомов коррелировала в первую очередь с уровнем кальция в крови. Коррекция в послеоперационном периоде кальцемии приводила к смягчению симптоматики. Интересным фактом явилось то, что экспрессия виментина имела сильную корреляцию с кальцемией.

При оценке риска возникновения рецидива уролитиаза у больных с ПППТ автор работы отметил, что снижении после операции уровня кальцемии и уровня паратгормона значимо снижает вероятность формирования новых конкрементов, причем это наиболее было выражено у молодых пациентов.

В обсуждении (15 страниц) автор анализирует данные, представленные в предыдущих главах, сравнивая их с литературными данными. По большинству эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей отмечено совпадение с отечественными и зарубежными публикациями. Данная глава не содержит нового фактического материала, но систематизирует все изложенное ранее.

В заключении работы (4 страницы) диссертант также кратко излагает содержание предыдущих глав. По своему фактическому содержанию и аналитической оценке данный раздел является сокращенной копией обсуждения.

Работа имеет безусловную научную новизну и полезна для практического здравоохранения. Полученные результаты могут быть использованы в качестве отправных для дальнейшего изучения данной проблемы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ (3 из них – в журналах перечня ВАК Минобрнауки России) и подана заявка на патент РФ), в которых отражены основные разделы и результаты представленной работы. Основные положения диссертации доложены на региональных, республиканских и международных конференциях хирургического профиля. Результаты работы внедрены в практику лечебно-диагностических учреждений г. Челябинска и внедрены в учебный процесс на кафедре общей хирургии ФГБУ ВО Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России.

Содержание представленного соискателем автореферата полностью соответствует основным положениям и содержанию диссертации. По представленному в диссертации материалу, дизайну работы, манере изложения принципиальных замечаний не возникает. Спорность отдельных суждений и неоднозначность фактического цифрового материала не умаляют значения работы.

Заключение.

Диссертационная работа Рогозина Дмитрия Сергеевича «Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом», представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалифицированным исследованием, результаты которой имеют большое теоретическое и практическое значение. В работе решена научная задача по улучшению результатов хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом и уролитиазом. Работа по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук пунктом 9 Положения о присуждении ученых степеней ВАК Министерства образования и науки России, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а автор ее заслуживает присуждения ему искомой степени по специальности 14.01.17 – хирургия.

Заведующий кафедрой хирургических болезней
педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

27.10.2014

Александров Юрий
Константинович

Подпись д.м.н., профессора Ю.К. Александрова заверяю
Ученый секретарь ГОУ ВПО ЯГМА Минздрава России

Т.Ф.Горохова

Телефон: 8 (905) 132 62 21 (м.)
Тел. организации: +7(4852) 30-56-41
Электронный адрес организации: rector@yuma.ac.ru
Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль,
ул. Революционная, д. 5