

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

И.Л. Давыдкин

«17» 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Рогозина Дмитрия Сергеевича на тему: «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

Диссертация Рогозина Д.С. посвящена актуальной теме – повышению эффективности диагностики и лечения больных первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), сочетанным с уролитиазом, которое во многом зависит от раннего выявления и своевременного хирургического лечения заболевания.

Согласно зарубежным эпидемиологическим исследованиям, первичный гиперпаратиреоз является широко распространённым заболеванием, уступающим по частоте только сахарному диабету и заболеваниям щитовидной железы. Однако в России регистрируемая частота гиперпаратиреоза во много раз ниже, что связано с недостатками скрининга и раннего выявления рассматриваемого

заболевания. Гиперкальциемия традиционно выступает первым скрининговым маркером гиперпаратиреоза, но её мониторинг систематически не проводится. Распространённость ПГПТ колеблется от 0,2 до 0,9%; от 5,8 до 22 новых случаев на 100 000 населения в год.

Одним из наиболее распространённых висцеральных проявлений ПГПТ является нефролитиаз. ПГПТ выступает непосредственным этиологическим фактором образования мочевых конкрементов приблизительно в 5% случаев мочекаменной болезни. Причем зачастую мочевые конкременты являются единственным клиническим проявлением ПГПТ. Патогенетические причины существования изолированной почечной формы ПГПТ не совсем ясны. У таких пациентов далеко не всегда своевременно устанавливается основной диагноз. Данные пациенты зачастую проходят многолетнее хирургическое лечение рецидивов уролитиаза без установленного основного диагноза гиперпаратиреоза. Урологи недооценивают роль ПГПТ в камнеобразовании. Не все авторы признают существование изолированной «почечной формы» первичного гиперпаратиреоза, полагая, что эта форма представляет собой сочетание бессимптомного гиперпаратиреоза и самостоятельной мочекаменной болезни. Это положение ставит под сомнение эффективность хирургического лечения в отношении риска дальнейшего камнеобразования. Представляют интерес морфологические и патогенетические причины многообразия форм ПГПТ, в особенности – иммуногистохимические характеристики ткани гиперплазированных или аденоматозно изменённых околощитовидных желёз. Решению именно этих вопросов и посвящено диссертационное исследование Рогозина Д.С.

Таким образом, заявленная автором цель – повысить эффективность диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом – представляется весьма актуальной задачей и соответствует специальности 14.01.17 – хирургия.

Связь темы диссертации с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Разработка новых и усовершенствование существующих методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, гнойно-воспалительных заболеваний почек, мужских половых органов, опухолей простаты и мочевого пузыря, варикоцеле, пролапса тазовых органов у женщин (номер государственной регистрации – 0120.0808868). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации на довольно большом клиническом материале определена частота гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза среди больных уролитиазом на Южном Урале. Автором установлена частота первичного гиперпаратиреоза, как причины уролитиаза, составившая 4,7% случаев. Автор выяснил, что гиперкальциемия среди больных уролитиазом встречается в 5-10 раз чаще, чем в общей популяции, при этом вероятность выявления первичного гиперпаратиреоза максимальна при уровне кальция крови выше 2,7 ммоль/л.

Автор изучил влияние ПГПТ на клиническое течение уролитиаза, в частности на такие его аспекты, как возраст дебюта, склонность к рецидивированию, частоту возникновения множественных и коралловидных камней. Определил особенности клинического течения гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом, которые проявляются большей пропорцией мужчин (3:1 против 11:1 у больных ПГПТ без уролитиаза) и более выраженной гиперкальциемией (2,9 против 2,68 ммоль/л). Показал, что нормокальцемическая форма ПГПТ встречается значительно реже (11,4 против 32,9% случаев).

Автор изучил клинические, лабораторные и морфологические, в том числе иммуногистохимические (ИГХ) особенности ткани ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе, сочетанном с уролитиазом, обнаружил морфологические

различия аденомы и гиперплазии паращитовидных желез. Было установлено, что наиболее распространёнными морфологическими вариантами патологии ОЦЖ при ПГПТ являются аденома из главных паратиреоцитов и гиперплазия ОЦЖ. Признаком, позволяющим различить их, является большая экспрессия ИГХ-маркера Циклина-Д1 в ткани аденомы (80% против 1% при гиперплазии).

Автор установил, что хирургическое лечение при почечной форме первичного гиперпаратиреоза позволяет снизить риск камнеобразования в почках за счет снижения экскреции кальция с мочой. Доказана большая эффективность оперативного лечения у молодых пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа представляет собой большой научно-практический интерес, так как в ней автор предлагает конкретные лечебные и диагностические мероприятия, направленные на улучшение результатов диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом.

Полученные в ходе исследования данные подчеркивают необходимость в скрининге гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза среди населения, в особенности среди групп риска, к которым можно отнести больных уролитиазом. Раннее выявление первичного гиперпаратиреоза позволит своевременно проводить радикальное этиотропное лечение уролитиаза у достаточно большой группы больных, что невозможно при других причинах камнеобразования. Разработан алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных уролитиазом с подозрением на его паратиреоидное происхождение.

Особую практическую значимость имеют обнаруженные иммуногистохимические особенности ткани околощитовидных желез при гиперпаратиреозе, которые позволяют надёжно различать аденому и гиперплазию околощитовидных желёз, а также прогнозировать эффективность хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработан и рекомендован к применению алгоритм организационных, диагностических и лечебных мероприятий при подозрении на почечную форму ПГПТ. Рекомендовано определение уровня общего кальция сыворотки крови всем больным с уролитиазом, т.к. частота гиперкальциемии (19%) и ПГПТ (4,7%) среди данной группы пациентов значительно превышает аналогичные показатели в общей популяции. При выявлении у больных уролитиазом гиперкальциемии от 2,7 ммоль/л показано в обязательном порядке определение уровня паратгормона крови и визуализирующих ОЦЖ исследований, при этом вероятность выявления ПГПТ составляет более 50%. Разработан опросник для объективной оценки симптомов и качества жизни у больных ПГПТ.

При гиперкальциемии менее 2,7 ммоль/л или нормокальциемии рекомендовано динамическое наблюдение, т.к. вероятность обнаружения ПГПТ составляет всего 3,9%, но при рецидиве уролитиаза необходимо определение уровня паратгормона для исключения нормокальциемической формы ПГПТ.

Для дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии ОЦЖ возможно определение экспрессии циклина D1 в ткани железы. Низкое значение данного показателя или полное отсутствие экспрессии может свидетельствовать об отсутствии аденоматозной ткани в анализируемом материале и быть прогностическим признаком рецидива заболевания или неэффективности хирургического вмешательства.

Материалы диссертационного исследования рекомендуется включить в образовательную программу медицинских университетов, факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов по специальности «хирургия». Результаты исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы при обследовании и лечении больных в лечебных учреждениях, осуществляющих медицинскую помощь больным с уролитиазом и первичным гиперпаратиреозом.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Достоверность результатов, и сформулированных положений и выводов диссертации подтверждена достаточным объемом исследований (835 больных уролитиазом и 108 больных первичным гиперпаратиреозом), выполненных с привлечением современных методов сбора и обработки информации, и подвергнутых корректной статистической обработке с использованием компьютерных статистических программных пакетов.

Методологический уровень работы позволяет решить поставленные задачи. Результаты получены на сертифицированном оборудовании. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. Выводы грамотно сформулированы, адекватны цели и задачам исследования, вытекают из полученных автором данных. Практические рекомендации обоснованы.

Тема диссертации соответствует заявленной специальности: 14.01.17 – хирургия.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению работы

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне, содержит 136 страниц машинописного текста, включает 10 таблиц и 33 рисунка. Структура работы традиционна и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, излагает цель и задачи исследования, формулирует положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы изложен достаточный объем актуальных данных о современном состоянии проблемы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом, акцентируется внимание на нерешенных

и спорных вопросах, связанных с ранним выявлением гиперпаратиреоза, его диагностикой и эффективностью хирургического лечения.

Во второй главе описаны материал и методы исследования, представлен дизайн исследования, дана детальная характеристика изучаемых групп больных, представлены использованные лабораторные и инструментальные методы, морфологические и иммуно-гистохимические методы. Предложен опросник, для оценки эффективности лечения больных с ПГПТ, позволяющий объективизировать жалобы пациентов. Описаны использованные методы статистической обработки результатов.

В главах собственных исследований автор последовательно проводит изучение клинико-морфологических особенностей больных первичным гиперпаратиреозом, анализирует распространённость заболевания и представляет результаты хирургического лечения пациентов. Всем больным с установленным диагнозом первичного гиперпаратиреоза проведено хирургическое лечение: выполняли двустороннюю ревизию зон типичного расположения ОЩЖ, удаляли аденоматозно измененные или гиперплазированные железы. Весь удаленный материал анализирован при помощи световой микроскопии и ИГХ исследования.

В 3 главе автор показывает особенности клинического течения уролитиаза при гиперкальциемии и ПГПТ. При этом мужчины были моложе женщин, с пиком заболеваемости в возрасте 20-40 и 50-70 лет, при этом у них чаще выявляли камни мочеточников. У женщин пик заболеваемости совпадает по времени с периодом менопаузы, чаще обнаруживали камни ЧЛС почки и кораллоподобные камни. Частота гиперкальциемии среди больных уролитиазом составила 19,2%, частота ПГПТ как причины гиперкальциемии – 24,7%. При этом вероятность обнаружения ПГПТ среди больных с уровнем кальция 2,8 ммоль/л и выше составляла 57,6%. Анализ корреляционных зависимостей показал, что у более возрастных пациентов с уролитиазом выше уровень паратгормона крови. Кроме того, отмечено что, чем раньше дебютирует уролитиаз, тем выше уровень кальция крови. Уровень паратгормона крови у больных уролитиазом кор-

релировал с уровнями общего и ионизированного кальция крови.

В 4 главе автор изучал особенности клинического течения, кальциево-фосфорного обмена и морфологии околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом, сочетанным с уролитиазом. Установлено, что среди больных ПГПТ имеется выраженное преобладание женщин по отношению к мужчинам (7:1), при этом мужчины были в среднем моложе женщин. Частота уролитиаза среди больных ПГПТ составила 32,4%. Данная группа больных была в среднем моложе и с большей пропорцией мужчин. Среди них была более выражена гиперкальциемия, выше уровень паратгормона крови и реже встречалась нормокальциемическая форма ПГПТ. При этом аденома из главных паратиреоцитов (64,9%) и гиперплазия ОЦЖ (10,4%) были наиболее частыми морфологическими вариантами удаленных ОЦЖ.

При анализе экспрессии иммуногистохимических маркеров в ткани ОЦЖ у больных ПГПТ была обнаружена большая выраженность экспрессии Циклина D1 в ткани аденом из главных паратиреоцитов по сравнению с гиперплазией ОЦЖ. Это имеет важное клиническое значение, т.к. предоставляет надежный инструмент для дифференциальной морфологической диагностики между аденомой и гиперплазией ОЦЖ.

В главе 5 отражены результаты хирургического лечения больных ПГПТ. Проведенные исследования продемонстрировали, что показатели кальциемии достоверно снижаются до нормальных значений у всех оперированных пациентов с независимо от наличия или отсутствия у них уролитиаза. Уровень паратгормона также статистически значимо ($p < 0,001$) снижался после операции в обеих группах больных, хотя у 15% больных сохранялось умеренное повышение уровня паратгормона после операции.

По данным опросников хирургическое лечение позволяет добиться значимого клинического улучшения по всем группам клинических симптомов ПГПТ ($p < 0,001$). В группе больных ПГПТ с уролитиазом оперативное лечение приносит больший клинический эффект ($p = 0,005$).

В обсуждении диссертант кратко обобщает полученные результаты. Выводы и практические рекомендации завершают изложение диссертационной работы и соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы анализом результатов работы.

Диссертация представляет собой завершённое исследование, замечаний по оформлению нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, изложен логично и последовательно, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Заключение

Диссертация Рогозина Дмитрия Сергеевича «Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным исследованием, в котором дано новое решение актуальной для хирургии научной задачи - улучшение диагностики и лечения больных почечной формой первичного гиперпаратиреоза. По объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями №335 от 24.06.2016 г.), а её автор заслуживает присуждения учё-

ной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия.

Отзыв обсужден на совместном заседании кафедр хирургических болезней №1, общей хирургии и хирургии ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №4 /149 от 10.10.2017 г.).

Заведующий кафедрой хирургических болезней №1

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ

д.м.н., профессор

И.В. Макаров

Контактная информация:

федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования

«Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 443099, Российская Федерация,

г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Телефон: +7 (846) 332-16-34,

Официальный сайт: <http://www.samsmu.ru>,

e-mail: info@samsmu.ru

