

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Рудина Юрия Эдвартовича доктора медицинских наук, профессора, руководителя группы детской урологии научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва) на диссертационную работу Лебедева Дмитрия Анатольевича на тему «Трансуретральные хирургические технологии при пороках развития нижних мочевых путей у детей», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.11. Детская хирургия.

### Актуальность темы диссертационного исследования.

Медицинская и социальная значимость проблемы улучшения лечения детей с врожденными пороками развития, в особенности с пороками органов мочевой системы, в первую очередь, связана с высокими показателями встречаемости, частотой инвалидизации и случаев смертности в этой группе пациентов. Ключевыми причинами развития жизнеугрожающих состояний является поражение почечной паренхимы и нарушения уродинамики, отягощающие течение мочевой инфекции, нарушенного азотистого обмена и водно-электролитные расстройства. Приводя в ряде случаев к ранней постнатальной почечной недостаточности, уродинамические нарушения у детей с пороками развития нижнего этажа мочевой системы, зачастую становятся триггером необходимости заместительной почечной терапии уже в раннем возрасте, что вкупе с инвалидизацией таких пациентов увеличивает экономическую нагрузку на здравоохранение.

Исходы лечения детей с первичным обструктивным мегауретером, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, уретероцеле, клапаном задней уретры, пренатальными обструктивными осложнениями кист куперовой железы и врожденного полипа семенного бугорка зачастую неудовлетворительны. К предотвратимым причинам неблагоприятного течения патологии и негативного исхода лечения относят недостаточную степень оценки тяжести уродинамических нарушений, позднее начало радикальных хирургических мероприятий. Предотвратить большую часть неблагоприятных исходов врожденных уродинамических нарушений при пороках развития нижних мочевых путей возможно при своевременном прогнозировании осложнений и течения заболевания, однако, возможности современных средств предикции для этого

недостаточны, что в целом ряде случаев не позволяет осуществлять раннюю диагностику и своевременное использование современных средств малоинвазивного хирургического лечения уродинамических нарушений. Большой интерес представляет также изучение нарушений функции мочевого пузыря в динамике у детей с клапаном задней уретры, выяснение сроков нормализации или улучшения уродинамики, выяснение частоты рецидивирования клапана после трансуретральной операции. Крайне актуальной остается необходимость формирования научно обоснованных подходов к оказанию хирургической помощи детям с пороками развития нижних мочевых путей, и одним из наиболее перспективных направлений улучшения результатов лечения является изучение и внедрение в повседневную клиническую практику моделей прогнозирования результатов и лечебных алгоритмов, направленных на повышение клинической эффективности малоинвазивных хирургических вмешательств у детей с уродинамическими нарушениями при пороках нижних мочевых путей.

В связи с этим, актуальность темы исследования Д.А. Лебедева по оптимизации применения трансуретральных хирургических технологий при пороках развития нижних мочевых путей у детей не вызывает сомнений. Цель исследования полностью раскрывает поставленные в работе задачи, которые четко определены и ясно изложены. Безусловно, данная работа имеет большое значение для детской хирургии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,  
сформулированных в диссертации

Достаточный объем клинических наблюдений (11367 включенных в работу пациентов), выполненных автором для достижения актуальной цели исследования – улучшения результатов лечения детей с аномалиями развития нижних мочевых путей посредством оптимизации применения трансуретральных хирургических технологий, создания алгоритмов диагностики и коррекции уродинамических нарушений, позволил четко сформулировать выводы и практические рекомендации. Для достижения цели автор сформулировал 8 задач, для решения которых последовательно использовал комплекс современных методов научного познания и методик исследования. Основные положения диссертационного исследования ясно отображают суть работы.

Достоверность результатов, обоснованность научных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций не вызывают сомнений. Они логично вытекают из четко сформулированного дизайна исследования, репрезентативности исследованных групп пациентов, корректно подобранных

методик исследования и способов статистической обработки полученных данных. Выводы диссертационного исследования достаточно аргументированы, в полной мере вытекают из содержания диссертационной работы, ясно и полностью отражают поставленные задачи. Практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, сформулированы лаконично и ясно, полностью основаны на результатах выполненного исследования. Все это позволяет считать результаты диссертационной работы Лебедева Д.А. достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

#### Научная новизна исследования

Научная новизна исследования в целом соответствует авторской формулировке, и не вызывает сомнений, так как достоверность полученных результатов подтверждается значимой репрезентативностью выборки, использованием современных методов непараметрического анализа данных. Так же не вызывают сомнений результаты исследования, проведенного автором, и его высокий научный и методический уровень.

В рамках настоящего диссертационного исследования автором впервые, на основании анализа данных госпитализаций за 43-летний период доказан рост частоты госпитализаций по поводу пороков развития нижних мочевых путей в 12 раз, с общим увеличением числа госпитализированных в 3,6 раза; автором выявлена закономерность увеличения доли мальчиков с пузырно-мочеточниковым рефлюксом с 13,51% до 58,37% за исследуемый период. Впервые доказано влияние предикторов, характеризующих ригидность стриктуры мочеточника – длины стриктуры и давления дилатации на результат баллонной дилатации высокого давления при первичном обструктивном мегауретере, впервые установлена связь неудачного исхода дилатации с длительностью стентирования, уровнем активности инфекции. Особенного внимания заслуживают математические модели прогнозирования результата лечения первичного обструктивного мегауретера, созданные автором. Не менее важным является выявление автором предикторов эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса и прогностические модели, сформированные на их основе. Значимым является доказательство значительного снижения эффективности эндоскопического лечения рефлюкса при внепузырном смещении импланта в группе детей до 4 месяцев. Не менее значимым является доказательство потенциальной рефлюксогенности медиального способа рассечения уретероцеле, выделение групп с высоким риском прогрессирования склероза паренхимы среди больных с уретероцеле, уточнение продолжительности персистирования инфекции при ортотопическом и

эктопическом уретероцеле. Важным является выявление предиктора исхода лечения детей с клапаном задней уретры в виде изначальной степени поражения верхних мочевых путей, и выявление встречаемости симптоматики клапанного мочевого пузыря. Значимым является прогнозирование срока улучшения уродинамики нижних мочевых путей у детей с клапанным мочевым пузырем, и определение показателя рецидива клапана. Обращает особенное внимание доказательство Лебедевым Д.А. поздних сроков хирургического вмешательства у детей с кистами куперовой железы и врожденным полипом семенного бугорка в значительном числе случаев, и отсутствия клинической симптоматики при закрытых формах эндоуретральных кист.

Отдельного внимания заслуживает важность выявленной в ходе исследования динамики показателей госпитализаций, выражающихся в снижении продолжительности как общего койко-дня, так и послеоперационного периода. Не менее значимым является доказательство автором существенного уменьшения доли нефрэктомий в проспективной группе детей, получавших трансуретральное лечение. Важным является создание Д.А. Лебедевым научно-обоснованной концепции малоинвазивной помощи детям с врожденными пороками нижних мочевых путей, сформированной на основе разработанных в результате научного исследования алгоритмах, значительно повышающей эффективность лечения детей с уродинамическими нарушениями, вследствие оптимизации применения трансуретральных технологий, учета ограничений при подборе пациентов, использовании моделей прогнозирования результата.

#### Практическая значимость работы

Большое значение для практического применения имеют новые способы лечения нарушений уродинамики при пороках развития нижних мочевых путей, разработанные лично автором в ходе диссертационного исследования и защищенные Патентами РФ на изобретение. Это способ эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса и инструмент для его проведения, способ эндоскопического рассечения уретероцеле и инструмент для его осуществления, способ лечения детрузорной гиперактивности, способ реимплантации мочеточника. Не менее важное значение имеют созданные автором алгоритмы, позволяющие оптимизировать подбор пациентов на операцию и выбрать тип хирургического вмешательства, уменьшить долю прогностически неэффективных вмешательств, повысить показатели эффективности лечения. Важным достижением для практического здравоохранения является сформированная в ходе диссертационного исследования рабочая схема-классификация локальных

осложнений эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса с алгоритмом их коррекции. Научная концепция малоинвазивной помощи при пороках развития нижних мочевых путей и их уродинамических осложнениях, основанная на разработанных алгоритмах, значительно улучшает эффективность лечения и стационарные показатели. Значимым является доказательство значительных изменений характера госпитализационных показателей в виде длительности послеоперационного периода, доли нефрэктомий в проспективных группах детей, получавших трансуретральные вмешательства. Не менее важным для практического здравоохранения имеет выявление Лебедевым Д.А. факторов, влияющих на эффективность трансуретральных вмешательств у детей с уродинамическими нарушениями, и разработка математических способов своевременного прогнозирования результатов, что позволяет корректировать тактику при негативном прогнозе.

#### Соответствие диссертации и автореферата требованиям

Содержание и оформление диссертации и автореферата полностью соответствуют предъявляемым требованиям о порядке присуждения научным и научно-педагогическим работникам ученых степеней и присвоения научным работникам ученых званий. Написание диссертации и автореферата соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Диссертационная работа написана в научном стиле, язык изложения текста доступен и понятен, работа написана по типу монографии, выполнен глубокий и тщательный обзор литературных данных по тематике исследования, описан дизайн, даны характеристики пациентов, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждение. Выводы диссертационного исследования обоснованы, сформулированы четко и лаконично, не вызывают сомнений. Практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенного исследования и имеют явную практическую направленность.

#### Содержание работы

Работа изложена на 327 страницах машинописного текста и наглядно иллюстрирована 310 рисунками и 55 таблицами, которые полностью соответствуют содержанию представленного материала. Диссертация Д.А. Лебедева имеет традиционную структуру и включает введение, десять глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. В список литературы входят 119 отечественных и 269 зарубежных источников.

Во введении указаны актуальность работы и ее значимость, цели и задачи данного исследования, положения, выносимые на защиту. Детально представлены новизна исследования, структура и объем работы.

Первая глава включает в себя обзор литературы, где автор описывает дает глубокий и детальный анализ по исследуемой проблеме, полностью раскрывает своевременность и актуальность темы исследования. В обзоре литературы автор приводит наиболее важные работы, отражающие различные аспекты применения трансуретральных технологий при пороках нижних мочевых путей у детей, детализирует вопросы, касающиеся эффективности их применения, способов профилактики поражения паренхимы почек, приводит результаты исследований, посвященных прогнозированию результатов лечения. Литературный научный поиск имеет достаточную глубину, что определяет его высокую информативность. Литературные данные отражают актуальность заявленной автором темы.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования с характеристикой пациентов, включенных в работу, протоколами пяти клинических исследований, и описанием использованных статистических методов. Методология работы адекватна, использованы современные методы обследования детей с уродинамическими нарушениями при пороках развития нижних мочевых путей, данные подвергнуты комплексной статистической обработке с учетом рекомендуемых ограничений.

В третьей главе автором представлен результат оценки встречаемости пороков нижних мочевых путей у детей по результатам госпитализаций, возрастные и половые характеристики, которые изложены детально и полно, приведены особенности динамики возрастных и гендерных показателей. В данной главе автор представил доказательство закономерности увеличения доли мальчиков в половой структуре детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом за значительный временной период, привел отчетливые доказательства роста детей раннего возраста при пороках развития нижних мочевых путей, нарастания численности таких пациентов в структуре госпитализированных.

В четвертой главе автор приводит оценку результатов исследований трансуретральных вмешательств при первичном обструктивном мегауретере. В этой главе автором дана оценка результатов баллонной дилатации высокого давления у детей с первичным обструктивным мегауретером, так же определена значимость предикторов исхода вмешательства. Опираясь на анализ исходов баллонной дилатации, автором сформирован алгоритм хирургической помощи детям с первичным обструктивным мегауретером, очерчены направления хирургической

тактики при неэффективности малоинвазивного лечения стриктуры мочеточника при первичном обструктивном мегауретере.

В пятой главе автором исследованы результаты трансуретральных хирургических вмешательств при пузырно-мочеточниковом рефлюксе. В этой главе автор представил анализ эффективности эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса среди детей различных групп, обосновал ценность таких предикторов эффективности, как возраст и степень рефлюкса, доказал критически низкую эффективность эндоскопической коррекции у детей до 4 месяцев. Представлен результат систематизации поздних локальных осложнений эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса, на основе которого автор создал их рабочую схему-классификацию и алгоритм коррекции. В качестве результата научного анализа эффективности малоинвазивной коррекции рефлюкса автор представил алгоритм оказания хирургической помощи детям с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, позволяющий оптимизировать применение методики, профилактить и корригировать локальные осложнения.

В шестой главе автор приводит результаты исследования эффективности трансуретрального рассечения уретероцеле. Представлены результаты научного анализа осложнений трансуретрального лечения уретероцеле, дана оценка рефлюксогенности разных методик рассечения, выполнена оценка прогрессирования поражения почечной паренхимы при эктопическом уретероцеле высокой степени. В данной главе автор представил результат регрессионного прогнозирования сроков активности инфекции при уретероцеле, автором представлены доказательства более длительного персистирования инфекции при эктопическом типе уретероцеле. В шестой главе автором представлен основанный на результатах анализа эффективности алгоритм хирургической помощи детям с уретероцеле, ведущий к значительному снижению доли послеоперационных осложнений.

В седьмой главе автор оценивает результаты малоинвазивных операций у детей с клапаном задней уретры, приводит детальный анализ исходов, оценивает частоту встречаемости и описывает направления реабилитации детей с синдромом клапанного мочевого пузыря. Автор доказывает ценность предикторов исхода лечения, уточняет маркер рецидива клапана в виде сохраняющегося расширения задней уретры и математически обосновывает его расчет. Автор подробно описывает способы коррекции симптоматики клапанного мочевого пузыря, очерчивает причины утраты емкости мочевого пузыря. Автором представлены результаты регрессионного прогнозирования длительности нарушения функции мочевого пузыря у детей с клапаном задней уретры. Сформированный на

основании научного анализа результатов лечения алгоритм хирургической помощи при клапане задней уретры, представленный автором, у детей позволяет улучшить показатели эффективности лечения у детей с этим тяжелейшим пороком развития.

В восьмой главе автор детально оценивает результаты обследования и лечения детей с кистой бульбоуретральной железы и врожденным полипом семенного бугорка. Автор очерчивает факторы, влияющие на позднее начало хирургического лечения, убедительно доказывает отсутствие рецидивирования после трансуретральной резекции образований, доказывает наличие хронического воспаления во фрагментах удаленных патологических образований. На основании данных исследования автором сформирован диагностический и лечебный алгоритм, направленный на своевременную диагностику патологии и эффективное малоинвазивное лечение, выделение групп динамического наблюдения.

Девятая глава включает в себя обсуждение результатов исследования и отражает особенности динамики стационарных показателей в группах проспективного исследования, особенности изменений хирургического подхода к лечению детей с пороками развития нижних мочевых путей, доказывает нарастание доли, а затем и подавляющее преобладание малоинвазивных хирургических вмешательств в проспективных группах, убедительно доказывает положительное воздействие трансуретральных вмешательств на эффективность лечения, что выразилось в значительном сокращении общего стационарного и послеоперационного пребывания, снижения доли нефрэктомий. В обсуждении автор очерчивает возможности прогнозирования эффективности лечения, опираясь на выявленные в ходе исследования предикторы.

В десятой главе автор приводит научную концепцию применения трансуретральных хирургических технологий при пороках развития нижних мочевых путей у детей. Концепция, основанная на результатах глубокого научного анализа данных, полученных в исследовании, включает детальное описание применяемых технологий, способов профилактики нежелательных осложнений и коррекции в случае возникновения, способов оптимизации малоинвазивных хирургических вмешательств, базирующихся на разработанных автором шести лечебных алгоритмах. Научная подача материала, уровень погружения в работу характеризует Д.А. Лебедева, как состоявшегося исследователя, ученого – детского хирурга.

В разделе «Заключение» автор подводит итоги исследования, аргументируя положения, выносимые на защиту, и выводы, которые следуют непосредственно за этой частью работы, и, в свою очередь, предваряют практические рекомендации, обладающие несомненной значимостью для практического применения.

Выводы и практические рекомендации логичны, достоверны, адекватно обоснованы и базируются на основных результатах работы.

Подтверждение публикации основных положений работы в печати и  
автореферате диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, ее основные положения и выводы. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки Российской Федерации, имеет объем 39 страниц, хорошо иллюстрирован, написан в классическом стиле, содержит цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, представляет основные положения диссертации, выносимые на защиту и обосновывающие их результаты собственных исследований. Результаты выполненной работы отражены в 48 печатных работах в журналах и сборниках, из которых 12 представлены в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, 2 статьи – в журналах второго квартиля Scopus, получено 5 патентов на изобретение, опубликовано четыре монографии, полностью соответствуют основным положениям диссертации.

Материалы исследования Д.А. Лебедева были всесторонне представлены в докладах на многочисленных научных съездах и конференциях, как российского, так и международного уровней.

Замечания и вопросы к работе

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационного исследования нет. Имеется лишь несколько вопросов: автор представил огромное число детей (206) с первичным мегауретером обследованных в отделении в 2021 году. Сотни из них оперированы малоинвазивными методами. Возникает вопрос: не слишком ли расширены показания для баллонной дилатации дистального отдела мочеточника у младенцев с минимальным расширением мочеточника более 1см, выраженной пиелозктазией, отсутствием снижения скоростных показателей кровотока в паренхиме почки и обострений пиелонефрита. Именно эти пациенты в подавляющем большинстве дозревают и явления мегауретера бесследно исчезают в возрасте 2-4 лет. Аналогичная ситуация и с несколько расширенными показаниями для эндоскопической коррекции ПМР 1-2 ст у детей без признаков инфекции мочевых путей и снижения функции почек. Данный вариант ПМР, в большинстве случаев, не приводит рефлюкс нефропатии и требует лишь динамического наблюдения. ПМР в более старшем возрасте проходит.

Автор предлагает эффективные пути решения проблем крайне сложных больных с уретерогидронефрозом на фоне КЗУ, с выведенными уретерокутанеостомами,

микроцистисом, «сухим» мочевым пузырем в сочетании с нейрогенными дисфункциями. С хорошим результатом используются методики постепенного пассивного растяжения мочевого пузыря путем капельного заполнения пузыря физраствором по уретральному катетеру и опорожнения его помимо. Сочетание этой методики с обкалыванием стенки детрузора ботулотоксином типа А. На собственном опыте подтверждаем ее эффективность и возможность достижения увеличения объема пузыря. Однако, сложность последующей реимплантации мочеточника в большей степени может быть обусловлена коротким мочеточником из-за ранее проведенной уретерокутанеостомии. Поэтому показания к выполнению терминальных и двустольных (раздельных) вариантов уретерокутанеостом, по нашему мнению, целесообразно ограничивать только для детей с высокими степенями ХПН (ХБП), возможно с пожизненным их использованием. Поскольку закрытие таких стом при кажущемся улучшении состояния нередко вновь приводит к снижению функции почек. Что касается выбора метода выполнения уретерокутанеостомии, мы отдаем предпочтение не прямой Т-образной уретерокутанеостоме (Sober), а обратной Т-образной уретерокутанеостоме, когда проксимальный конец пересеченного мочеточника соединяют в бок выведенной на кожу дистальной части мочеточника. Данный вариант уретерокутанеостомии более эффективно способствует попаданию мочи в мочевой пузырь с учетом перистальтической волны и позволяет дренировать мочеточник при повышении градиента давления мочи в нем.

#### Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лебедева Дмитрия Анатольевича на тему «Трансуретральные хирургические технологии при пороках развития нижних мочевых путей у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.11. Детская хирургия, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой предложено новое решение актуальной проблемы – оптимизации применения трансуретральных хирургических технологий при пороках развития нижних мочевых путей у детей, имеющей большое значение для науки и практики детской хирургии. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с действующими изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.11. Детская хирургия.

Руководитель группы детской урологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Рудин Юрий Эдвартович

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

105425, Москва, ул. Парковая 3-я, 51, стр. 1

тел. +7 (499)110-40-67

e-mail: rudin761@yandex.ru

Подпись д.м.н., профессора Рудина Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России кандидат медицинских наук



Никушина А.А.

15.01.2025.