

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Шевченко Сергея Юрьевича на тему: «Скрининг и раннее выявление туберкулеза мочеполовой системы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Актуальность исследования. Проблема туберкулеза не утратила своей актуальности в условиях снижения показателей заболеваемости и смертности в Российской Федерации, рост ВИЧ-ассоциированного туберкулеза не позволяет с полной уверенностью говорить об эпидемиологическом благополучии. Наиболее часто специфическим процессом поражаются органы дыхания, что связано с преимущественно аэрогенным способом заражения микобактериями туберкулеза и патогенезом туберкулеза. Выявить и диагностировать туберкулез органов дыхания довольно просто: разработан качественный скрининг в виде флюорографии, позволяющий увидеть даже минимальные проявления легочного процесса, дренирующая система в виде бронхов способствует как отторжению казеозного некроза и формированию деструктивных форм процесса, так и частому обнаружению возбудителя в мокроте пациента и бактериологическому подтверждению диагноза. В опубликованных материалах проведенных исследований показана, а в Приказе МЗ РФ № 951 закреплена роль аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в диагностике легочных форм туберкулеза у взрослых. Современные диагностические возможности, такие как МСКТ ОГК, использование молекулярно-генетических методов в виде ПЦР мокроты в режиме реального времени для обнаружения ДНК МБТ, позволяют выявлять туберкулез органов дыхания при его развитии на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и отсутствии формирования классических морфологических реакций.

При этом, совершенно другая ситуация сложилась в плане выявления и диагностики внелегочного и, в частности, мочеполового туберкулеза. При первичном инфицировании МБТ, в связи с особенностями строения клеточной стенки микобактерий, имеет место незавершенный фагоцитоз, что способствует выходу МБТ в лимфатическое и кровеносное русло и латентной транзиторной бактериемии по большому кругу кровообращения с возможным попаданием МБТ

практически в любой орган или его участок с замедленным кровотоком, что в последующем может являться источником развития внелегочных форм туберкулеза. Налаженной системы скрининга внелегочного и, в частности, мочевого туберкулеза, в настоящее время не существует. Нет доступного метода лучевого исследования, позволяющего увидеть изменения в почке, предстательной железе и заподозрить специфический процесс до появления деструкции. Небольшой объем поражения, отсутствие у большинства органов системы связи с внешней средой, малая бактериальная популяция в виду меньшего, чем в легких объема поражения, приводят к тому, что активный туберкулезный процесс может развиваться при отрицательной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АРТ), невозможности выделения возбудителя из доступного патологического материала. Сложности выявления и диагностики способствуют формированию запущенных форм заболевания, сопровождающихся потерей функции или самих пораженных туберкулезом органов.

В связи с этим, диссертационное исследование Шевченко Сергея Юрьевича посвящено актуальному и мало изученному направлению по разработке мероприятий по совершенствованию выявления, диагностики мочевого туберкулеза, что в дальнейшем будет способствовать повышению эффективности лечения и реабилитации подобных пациентов.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, 5 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 205 страницы текста, с включением приложений.

Обзор литературы написан на основе изучения 231 источника научной литературы, в том числе 89 отечественных и 142 зарубежных. Написан чётко, чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные или спорные вопросы, которые составили цель данного исследования. В первом разделе литературного обзора охарактеризована эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулезу в мире, России и отдельно Сибири. Затем делается упор на сложностях диагностики мочевого туберкулеза, описываются его клинические проявления с акцентом на отсутствие

патогномоничных симптомов на всех этапах его развития и прогрессирования. Автор показывает современные возможности диагностики внелегочного туберкулеза, определяя противоречивость имеющихся по проблеме исследований. Интересные литературные примеры по возможностям молекулярно-генетических методов диагностики мочеполового туберкулеза, в исследовании индийских авторов высокая чувствительность (95,5 %) и специфичность (98,1 %) ПЦР, а в работе японских коллег противоречивые сведения низкой специфичности данного метода. Приведенные в данном подразделе данные демонстрируют невозможность морфологического и бактериологического подтверждения диагноза у большей или меньшей части пациентов (30-70%) с урогенитальным туберкулезом. Следующий подраздел литературного обзора описывает ошибки в диагностике мочеполового туберкулеза. Импонирует представленный автором диссертации анализ описанных в литературе клинических случаев сложности диагностики и выявления необычных, редких локализаций мочеполового туберкулеза у пациентов обоего пола. Раздел доказывает отсутствие единой системы выявления и ранней диагностики мочеполового туберкулеза.

Следующий, 6-й подраздел литературного обзора посвящен описанию возможностей кожных иммунологических тестов и провокационных проб в диагностике туберкулеза почек и половых органов. Отсутствие высокой чувствительности и специфичности кожных диагностических проб заставляют проводить дальнейшие исследования в данном направлении. Однако, описанные проба Манту и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным не являются провокационными. А описание возможностей провокационной пробы Коха отсутствует в разделе, вероятно за счет редкого ее использования и обобщения результатов специалистами, работающими в области мочеполового туберкулеза.

В обзоре литературы также уделяется внимание социальному значению внелегочного туберкулеза. Приводятся сведения, что туберкулезом мужских половых органов заболевали преимущественно социально успешные люди, повышенного питания, что в силу сложившихся стереотипов, не позволяло врачу при первом знакомстве заподозрить туберкулез. Мочевой туберкулез также развивался преимущественно у социально сохранных людей, длительный анамнез течения инфекций мочевых путей, применение антибиотиков фторхинолонового

ряда может препятствовать его выявлению на протяжении нескольких лет. Интересен литературный источник, обнаруженный и процитированный автором, по приведению доказательств внутриутробной передачи инфекции при проведении эпидемиологического расследования и позднего выявления мочевого туберкулеза у матери, имевшей длительный урологический анамнез.

При проведении подобного исследования в настоящее время нельзя обойти проблему ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, и автор в своем обзоре литературных источников останавливается на ней. При этом больше внимания уделено развитию и диагностике туберкулеза у пациентов с положительным ВИЧ-статусом, на разных стадиях ВИЧ-инфекции, без выделения особенностей внелегочного туберкулеза. Видимо ввиду малого количества публикаций по проблеме автор вскользь упоминает, что внелегочный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией встречается часто и это относится и к мочевому туберкулезу. В резюме к обзору литературы имеется важный постулат, что низкую заболеваемость внелегочным туберкулезом не следует считать признаком эпидемиологического благополучия, особенно когда малочисленные пациенты выявляются на фатальных стадиях заболевания.

Проблема мочевого туберкулеза, отраженная в обзоре литературы, доказывает и актуальность, и практическую значимость проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором, дает полное представление об идее исследования. Цель сформулирована корректно и заключается в определении причин позднего выявления мочевого туберкулеза и разработке методологии его своевременной диагностики. Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели, отражают четкую последовательность действий диссертанта, необходимых для ее достижения. В начале, диссертантом оцениваются уровень и структура заболеваемости внелегочным туберкулезом, рассматривается зависимость структуры от наличия и отсутствия ВИЧ-инфекции; определяются сроки диагностики мочевого туберкулеза в двух федеральных округах. Далее диссертант определяет особенности течения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы, маскирующих мочевой туберкулез; выясняет уровень настороженности (index suspicion) врачей

различных специальностей в отношении мочеполювого туберкулеза. Затем определяются возможности использования аллергена туберкулезного рекомбинантного в качестве скринингового метода в отношении мочеполювого туберкулеза. Диссертантом ставится задача по разработке методики диагностики инфильтративного туберкулеза предстательной железы посредством локального экстракорпорального ударно-волнового воздействия и оценке ее эффективности. Завершающей задачей исследования является разработка алгоритма ранней дифференциальной диагностики мочеполювого туберкулеза у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполювой системы. Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, решение каждой задачи основано на анализе достаточного числа клинических наблюдений и методах исследования, которые позволяют сделать репрезентативные выводы.

Иллюстративный материал (12 таблиц, 61 рисунок), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во **2-й главе** представлены схемы решения всех задач исследования, изложены методики проведения эпидемиологических, социологических, клинических, иммунологических, лабораторных, включая бактериологические, молекулярно-генетические, инструментальных, лучевых исследований. Для решения каждой задачи исследования автором представлен определенный дизайн исследования, в каких-то случаях разбитый на этапы. Материалы и методы исследования группируются по задачам исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. Вместе с представительной выборкой, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Наибольший интерес представляют результаты собственных наблюдений автора.

Глава 3 посвящена оценке заболеваемости внелегочным туберкулезом в

Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах, с детальной характеристикой структуры заболеваемости с выделением основных локализаций специфического процесса. Заболеваемость внелегочным туберкулезом невысока, составляет 3-5% от расчетной заболеваемости всеми формами туберкулеза. В нее не входят внелегочные формы туберкулеза органов дыхания, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, плевры, как принято экспертами ВОЗ. Заболеваемость внелегочным туберкулезом к 2015 году снижается на территории РФ, составляя менее 2 случаев на 100 тысяч населения, с меньшими колебаниями на территории Сибирского Федерального округа, где ее уровень тоже чуть ниже 3 случаев на 100 тысяч, не смотря на сохраняющееся эпидемиологическое неблагополучие в целом, в сравнении со среднероссийской ситуацией. Интересны сведения о снижении доли мочеполового туберкулеза в структуре внелегочных форм на территории двух анализируемых округов и выходе на лидирующие позиции костно-суставного туберкулеза. В данной главе автор раскрывает клинические характеристики мочеполового туберкулеза с выделением его гендерных особенностей. Удивляют полученные автором сведения о 30,2% частоте туберкулеза паренхимы почек в структуре нефротуберкулеза, с учетом отсутствия диагностирования туберкулеза почек на этой стадии в Омской области. В результате анализа проведенного диссертантом показано изменение долей пациентов разных полов среди заболевших мочеполовым туберкулезом во временной перспективе: с равными долями в 2003 году, преобладанием женщин до 2013 года, затем возросшей долей мужчин. Впервые анализируются сроки диагностики мочеполового туберкулеза в эпидемиологически неблагополучных по туберкулезу субъектах Российской Федерации, Сибирском и Дальневосточном Федеральном округах, при этом у 65% выявленных больных диагностика специфического процесса продолжалась более одного года и могла достигать 5 и более лет. В 3-й главе представлены хорошо иллюстрированные клинические примеры, отражающие характерные для мочеполового туберкулеза сложности диагностики и фатальные последствия развития в течение нескольких лет не выявленного специфического процесса.

Большой интерес представляет **4 глава диссертации**, в которой рассматриваются вопросы особенностей течения инфекционно-воспалительных

заболеваний мочеполовой системы, маскирующих туберкулез, выделяется значимость неоптимальной терапии этих заболеваний в качестве фактора, препятствующего своевременной диагностике мочеполового туберкулеза. Диссертантом проанализировано огромное число обращений в одну из городских поликлиник с определением их структуры и последующим выделением малого количества случаев постановки диагноза мочеполового туберкулеза. Приведены доказательства того, что неоптимальная антибактериальная терапия с использованием препаратов, действующих на МБТ, таких как фторхинолоны, аминогликозиды, приводила к позднему выявлению запущенных форм мочеполового туберкулеза.

В 5 главе диссертации приводятся результаты исследования уровня настороженности врачей различных специальностей, фтизиатров, урологов, гинекологов, терапевтов, в отношении мочеполового туберкулеза. Знания врачей различных специальностей по вопросам диагностики мочеполового туберкулеза различаются, являются недостаточными и диктуют необходимость создания доступного в использовании алгоритма, позволяющего не только заподозрить, но и выявить мочеполовой туберкулез. Клинический пример, представленный в конце главы, демонстрирует отсутствие настороженности в плане туберкулеза и четких рекомендаций по объему терапии у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и тактике оценке ее эффективности.

В 6 главе диссертации рассматривается возможность использования аллергена туберкулезного рекомбинантного (препарата Диаскинтест) в качестве скринингового метода для выявления мочеполового туберкулеза, со сравнением его результатов с возможностями подкожной провокационной пробы Коха. В результате сопоставления данных тестов, сделано заключение о том, что АТР может быть использован в скрининге мочеполового туберкулеза, однако положительный результат не является основанием для установления диагноза, а только поводом для углубленного фтизиоурологического обследования с использованием дополнительных провокационных проб, в частности, проведения пробы Коха, которая показала высокую диагностическую эффективность.

В 7 главе диссертации представлен алгоритм ранней диагностики

мочеполового туберкулеза у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы. Импонирует и облегчает восприятие детально пошаговое описание созданного алгоритма и наличие блок-схемы, также детально и доступно отражающей последовательность действий врача при работе с пациентом, страдающим инфекционно-воспалительным заболеванием мочеполовой системы.

Заключение отражает суть работы, в нём проведено обсуждение полученных результатов исследования.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными.

Научная новизна. Впервые в дополнение к данным стандартных отчетных форм проведен анализ таких параметров структуры мочеполового туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, как половая характеристика, клинические формы нефротуберкулеза и туберкулеза гениталий. Определены средние сроки диагностики мочеполового туберкулеза, выявлены объективные и субъективные причины несвоевременного его распознавания. На примере Новосибирской области впервые установлено влияние ВИЧ-инфекции на структуру заболеваемости внелегочным туберкулезом.

Обнаружена связь между низкой настороженностью врачей общей лечебной сети в отношении мочеполового туберкулеза с применением неоптимальной этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы и несвоевременной диагностикой мочеполового туберкулеза.

Впервые показана эффективность использования аллергена туберкулезного рекомбинантного как скринингового метода для выявления мочеполового туберкулеза у взрослых, сопоставлены результаты чувствительности и специфичности пробы с АРТ и провокационной пробой Коха.

Впервые предложен новый метод диагностики инфильтративной формы туберкулеза предстательной железы, защищенный патентом РФ № 2617202. Впервые разработан и предложен для практического использования алгоритм ранней диагностики мочеполового туберкулеза у больных с инфекционно-

воспалительными заболеваниями мочеполовой системы.

Практическая значимость работы. Внедрение разработанного алгоритма дифференциальной диагностики мочеполового туберкулеза у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы будет способствовать своевременному выявлению данной патологии. Предложенный новый эффективный метод диагностики инфильтративной формы туберкулеза предстательной железы позволит выявлять скрытые формы течения данного заболевания.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы противотуберкулезных медицинских организаций: Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза, Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера, Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 (г. Омск). Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры туберкулеза Новосибирского государственного медицинского университета, кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях первичного звена здравоохранения, отделениях урологии, центрах репродукции для совершенствования выявления мочеполового туберкулеза. Результаты исследования могут использоваться учреждениями противотуберкулезной службы, врачами фтизиатрами, урологами, терапевтами для совершенствования выявления пациентов с различными локализациями и формами мочеполового туберкулеза. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процесс кафедр фтизиатрии, урологии в преподавании разделов «Внелегочный туберкулез», «Инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей, дифференциальная диагностика».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки.

Основные положения диссертации изложены в 19 научных работах, в том

числе 14 статей в журналах по перечню ВАК РФ, научная новизна полученных автором результатов защищена патентом Российской Федерации. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на 2-м конгрессе урологов Сибири с международным участием (Томск, 2013), на Международной конференции «Урогенитальные инфекции и туберкулез» (Новосибирск, 2013), на 3-м конгрессе урологов Сибири «Вопросы амбулаторной и эндоскопической урологии» (Новосибирск, 2014), на региональной конференции «Гендерные особенности дизурии» (Новосибирск, 2014), на 3-й межрегиональной конференции молодых ученых, посвящённой Дню Российской науки (Новосибирск, 2015), на научно-практической междисциплинарной региональной конференции с Международным участием «Туберкулез и другие урогенитальные инфекции как причина сексуальной дисфункции» (Новосибирск, 2015), на заседании Дискуссионного клуба экспертов «Дифференциальная диагностика циститов» (Новосибирск, 2016), на 5-й межрегиональной конференции молодых ученых, посвящённой Дню Российской науки (Новосибирск, 2017).

Автореферат соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

В ходе работы над диссертацией к диссертанту возник ряд вопросов: 1. На основании каких данных выставлялся диагноз туберкулеза паренхимы почки у 30,2% больных нефротуберкулезом, показанных в 3-й главе диссертации? Все ли случаи туберкулеза почечной паренхимы были бактериологически подтверждены? 2. Не приведет ли внедрение созданного Вами алгоритма ранней диагностики мочеполового туберкулеза к повышению заболеваемости внелегочным туберкулезом и как подобные последствия его внедрения будут расценены эпидемиологами и организаторами здравоохранения? Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертантом исследования.

Заключение

Диссертационная работа Шевченко Сергея Юрьевича на тему: «Скрининг и раннее выявление туберкулеза мочеполовой системы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится

решение актуальной научной задачи по совершенствованию выявления и ранней диагностики мочевого туберкулеза на основе созданных диссертантом алгоритмов, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Шевченко Сергея Юрьевича по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский
университет» Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия),
доцент

почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12,
ОмГМУ, кафедра фтизиатрии и фтизиохирургии
телефон: 8-3812-95-68-24

адрес электронной почты: amordik@mail.ru

А.В. Мордык

А.В. Мордык



А.В. Мордык