

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Осадчего Александра Владимировича
на тему «Социально-демографическая характеристика и особенности
течения инфекционно-воспалительного процесса у больных туберкулезом
предстательной железы», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность избранной темы

Данные аналитического обзора статистических показателей по туберкулезу в Российской Федерации за 2012–2014 гг. свидетельствуют, что заболеваемость внелегочным туберкулезом впервые с начала века в 2014 г. практически не уменьшилась, причем это произошло на фоне значительного снижения общего числа впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. При этом доля мочевого туберкулеза в структуре всех локализаций внелегочного туберкулеза занимает второе место (после костно-суставного туберкулеза). В то же время, по данным российских авторов, в силу различных причин, истинная заболеваемость внелегочным туберкулезом, в том числе и мочевым, значительно превышает регистрируемую.

Литературные сведения о распространенности туберкулеза предстательной железы (ТПЖ) разноречивы. Исследования секционного материала показали что, туберкулезное поражение простаты наблюдается у 77 % больных тяжелыми формами туберкулеза легких. По данным разных источников, специфическое поражение предстательной железы обнаружено при туберкулезе почек в 22–50 % случаев, одного придатка яичка – до 64 %, а у больных с двусторонним туберкулезным эпидидимитом – во всех случаях, при сочетанном поражении органов мошонки и почек – до 80 %.

Современными работами российских и зарубежных исследователей доказано, что хроническое воспаление предстательной железы неспецифической этиологии резко понижает качество эякулята. В этой связи проблема туберкулезного поражения предстательной железы (специфическое хроническое воспаление) актуальна, так как в данной группе заболевших преобладают молодые мужчины, страдающие бесплодием, и изучение влияния туберкулеза

предстательной железы на функциональные показатели эякулята еще достаточно хорошо не изучены.

Метаболический синдром, определяемый как совокупность абдоминального ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена и артериальной гипертензии, расценивается как фактор высокого риска развития сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. В отечественной и зарубежной литературе имеются указания на негативное влияние метаболического синдрома на течение хронического простатита и фертильность пациента, однако вопрос о возможном воздействии метаболического синдрома на частоту осложнений туберкулеза предстательной железы, к которым можно отнести бесплодие, никем не поднимался.

Химиотерапия больных туберкулезом предстательной железы представляет сложности и свои особенности в связи с затруднительным проникновением препаратов в паренхиму предстательной железы, что в свою очередь ведет к избыточной фибротизации и кавернизации пораженного органа. Для повышения концентрации в паренхиме предстательной железы антибактериальных препаратов применяют фитотерапию, энзимотерапию, локальное низкоинтенсивное лазерное излучение, лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов, однако не оценено их влияние на качество эякулята. Поэтому попытка найти оптимальный способ доставки противотуберкулезных препаратов, с минимальным воздействием на фертильность эякулята, безусловно, приветствуется.

Таким образом, диссертационная работа Александра Владимировича Осадчего, целью которой явилось повышение эффективности лечения и улучшение реабилитации больных туберкулезом предстательной железы, представляется своевременной и востребованной медицинской наукой и практикой.

Структура и объем диссертации

Диссертация выстроена по традиционной схеме, изложена на 204 страницах машинописного текста, включает введение, 5 глав, 3 из которых посвящены описанию и обсуждению собственных результатов, заключение, выводы,

практические рекомендации, список литературы, приложения. В приложениях имеются: карта-опросник, разработанная соискателем, опросник возрастных симптомов вторичного гипогонадизма мужчин (Aging Males Symptoms, AMS) и краткий вариант опросника, определяющего Международный индекс эректильной функции (МИЭФ). Диссертационная работа содержит 51 таблицу и 52 рисунка. Библиографический список включает 214 источников литературы, из них 52 – работы отечественных и 162 – работы зарубежных авторов.

Во введении автор описывает актуальность проблемы, цель и задачи исследования, его научную новизну, практическую значимость, характеризует формы внедрения результатов исследования в практику, формулирует основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» автор анализирует современные литературные сведения по теме исследования, проводит критический их анализ. Обзор включает современные представления об эпидемиологии, особенностях выявления и верификации туберкулеза простаты. Дана подробная характеристика влияния хронического простатита и инфекций уrogenитального тракта (включая туберкулез) на репродуктивную функцию мужчин, касаясь в первую очередь качества эякулята (вязкость, подвижность спермиев, их жизнеспособность). Весьма интересным представляется раздел обзора, характеризующий связь метаболического синдрома и мужского бесплодия. Автор четко выделяет роль баланса микроэлементов, в первую очередь селена и цинка, в функционировании репродуктивной системы мужчин и приводит примеры позитивного влияния препаратов селена и цинка на качество эякулята у больных хроническим неспецифическим простатитом, при идиопатическом бесплодии. Диссертант хорошо ориентируется в вопросах, касающихся изучаемой проблемы. Автор отражает современное состояние изучаемой тематики, логично подводит к актуальности собственных исследований.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» приводится характеристика основных этапов выполнения диссертационной работы, групп обследованных. В программу исследования диссертантом были включены 252 пациента, при этом больных туберкулезом предстательной железы и мужчин, больных туберкулезом

органов дыхания (ТОД) было 157 и 95 соответственно. Автором прописаны критерии включения пациентов в настоящее исследование и их исключения из него, а также методы исследования. Методы и опросники для выявления клинических проявлений андрогенного дефицита и эректильных нарушений широко применяются в исследовательской практике (в том числе, рекомендованные ВОЗ), являются актуальными, информативными и оптимальными для решения поставленных в работе задач. Кроме того, в исследование включена карта-опросник собственной разработки.

В главе 3 автор описывает собственные результаты исследования, посвященные анализу социально-демографической характеристики больных туберкулезом предстательной железы и мужчин, больных туберкулезом легких, особенностям течения инфекционно-воспалительного процесса у больных туберкулезом предстательной железы. Приводится статистически проанализированный материал, характеризующий социально-демографическую, антропометрическую, общевоспалительную реакцию больных туберкулезом простаты, а также характеристику некоторых показателей липидного (холестерин) и углеводного (глюкоза) обмена. В главах 4 и 5 определена эффективность сперматопротективной терапии с оценкой эффективности и безопасности химиотерапии больных туберкулезом предстательной железы. Все данные представлены в виде таблиц, иллюстрированы рисунками. Каждый раздел результатов исследования содержит обобщающие абзацы, что существенно улучшает восприятие представленной информации.

В главе «Заключение» А. В. Осадчий дает логичное обоснование собственных результатов, использует для сравнения данные литературы.

Работу завершают 5 выводов. Они изложены в краткой форме, отражают содержание диссертации и достижение ее цели, соответствуют поставленным задачам.

Текст автореферата соответствует содержанию диссертации, основные положения которой нашли отражение в 16 публикациях, из них 8 статей в журналах и изданиях из перечня российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных результатов материалов диссертации.

**Степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,
их достоверность и новизна**

На основании результатов сравнительного изучения социально-демографической характеристики больных туберкулезом предстательной железы и мужчин, больных туберкулезом легких, соискатель установил, что первые жители города, имеют высшее образование и работу, детей, раньше служили в армии. По сравнению с мужчинами, больными туберкулезом легких, пациенты туберкулезом предстательной железы не употребляют наркотики, в более половине случаев не курят и чаще занимаются спортом.

При сопоставлении антропометрических параметров (рост, вес, окружность талии) двух групп наблюдения значимые различия коснулись веса пациентов. Мужчины с дефицитом массы тела преобладали среди больных туберкулезом легких, а избыточный вес достоверно чаще был обнаружен у больных туберкулезом предстательной железы. Кроме того, в основной группе наблюдения почти каждый четвертый и пятый имели нарушенный обмен углеводов и липидов соответственно, определяемые в периферической крови по уровню глюкозы и холестерина.

Автором диссертационного исследования было установлено негативное влияние метаболического синдрома на показатели спермограммы, о чем свидетельствовали статистически значимые различия в показателях объема эякулята, вязкости, концентрации сперматозоидов, их количества, а также в морфологии сперматозоидов. При добавлении в основную группу к химиотерапии туберкулеза простаты комплекса селцинка (комбинированный препарат, содержащий два микроэлемента — селен и цинк, и витамины Е и А) и хорионического гонадотропина позволило не только улучшить показатели фертильности эякулята (общее число сперматозоидов в эякуляте, число активно-подвижных форм сперматозоидов, количество нормальных форм сперматозоидов увеличилось соответственно на 47,8, 40,5 и 41,9 %), снизить уровень холестерина и глюкозы, но и повысить концентрацию тестостерона. В связи с этим предложенная диссертантом сперматопротективная терапия,

безусловно, является фактором, подчеркивающим не только медицинскую, но и социальную значимость настоящего исследования.

В то же время, согласно полученным данным, внутривенное введение рифампицина (используется, как известно, в основных режимах химиотерапии туберкулеза) в сравнении с пероральным и ректальным его введением наиболее эффективно доставляется в предстательную железу, и снижает количество лейкоцитов в 1 мл эякулята. Но при этом виде введения препарата сравнительно наиболее выражено угнетается сперматогенная функция мужчин. Соискатель пришел к выводу, что введение в микроклизмах рифампицина в виде лечебного коктейля, содержащего, в том числе, и 20 мл 0,5% новокаина и 2 мл димексида уменьшает пиоспермию, как и при его парентеральных инфузиях. На этом основании автор заключает, что, оптимальным по соотношению эффективность – безопасность методом доставки рифампицина для больных туберкулезом предстательной железы является введение лечебного коктейля в микроклизмах.

Достоверность материала и заключений обеспечена комплексным подходом к решению изучаемой проблемы. Учитывая редкую локализацию туберкулёза (объем клинического материала 157 больных предстательной железы), широкий спектр информативных лабораторных методов и адекватный способ статистического анализа результатов определяют обоснованность и достоверность полученных данных.

Новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Впервые выполнен развернутый анализ социально-демографической характеристики больных туберкулезом предстательной железы, установлены особенности течения инфекционно-воспалительного процесса у больных этой формой туберкулеза, по сравнению с мужчинами, больными туберкулезом органов дыхания. Впервые определен метаболический и гормональный статус больных туберкулезом предстательной железы, выявлены основные причины снижения репродуктивной функции этой категории пациентов.

Научно обоснованная сперматопротективная терапия больных туберкулезом предстательной железы позволяет восстановить фертильность эякулята. Определен оптимальный в соотношении эффективность-безопасность в

отношении фертильности эякулята способ доставки рифампицина у больных туберкулезом предстательной железы.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

Работа представляет интерес, как с фундаментальных, так и с прикладных позиций, в связи с расширением знаний о туберкулезе предстательной железы и разработки новых методов лечения, повышающих их эффективность. Практическая значимость работы заключается в определении социально-демографической характеристики и особенностей течения инфекционно-воспалительного процесса у больных туберкулезом предстательной железы, что позволяет повысить качество диагностики и лечения осложнений заболевания (бесплодия).

Предложенная соискателем модификация этиопатогенетической терапии больных туберкулезом предстательной железы, позволяет восстановить репродуктивную функцию у этой категории пациентов.

Установлен оптимальный путь доставки рифампицина у мужчин, больных туберкулезом предстательной железы, позволяющий достичь максимальной эффективности при минимальном сперматотоксичном действии.

Полученные А. В. Осадчим результаты используются в учебном процессе кафедры туберкулеза ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, а также внедрены в практическую деятельность в урогенитальной клинике Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза Минздрава России, в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере, в Клиническом противотуберкулезном диспансере г. Омска.

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако следует заметить, что:

1) Во введении диссертации и автореферата, согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011 (действует с 01.09.2012 г.), не указаны степень разработанности темы, методология и методы исследований, степень достоверности результатов. В автореферате, согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, содержание работ должно кратко раскрывать содержание всех разделов диссертации, т. е. всех пяти глав.

2) В работе отсутствуют сведения, характеризующие больных, страдающих туберкулезом предстательной железы (клиническая форма, изолированное или сочетанное поражение с органами урогенетального тракта, лучевые данные органного поражения, методы выявления, верификации диагноза и т. д.), тогда как туберкулез органов дыхания в минимальном описании представлен в таблицах 1 и 2.

3) Вывод по особенностям течения инфекционно-воспалительного процесса у больных туберкулезом предстательной железы базируется по уровню в периферической крови эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, альбумина и СРБ и уровню лейкоцитов в моче. При этом обсуждение идет сравнительно не только между двумя группами различных локализаций туберкулеза, но и с нормальными значениями (данные здоровых доноров и ссылки на источники публикаций нормальных значений вышеупомянутых показателей отсутствуют). Замечу, что данные показатели отражают общевоспалительную реакцию организма, а не весь инфекционно-воспалительный процесс. Здесь бы были уместны данные физикального обследования, стандартных клинических анализов и этиологической диагностики туберкулеза при верификации ТПЖ, методы которых описаны во второй главе, а результаты их отсутствуют в третьей. Аналогично, уровень в периферической крови глюкозы и холестерина в полном объеме не отражает состояние углеводного и липидного обменов.

4) Отсутствует резюмирующая схема, отражающая причинно-следственные отношения в патогенезе туберкулеза предстательной железы при метаболическом синдроме.

5) Большая часть результатов диссертационного исследования, которые описаны в диссертационной работе (26 таблиц и 22 рисунка, половина объема (48 %) 3-х глав результатов собственных наблюдений) посвящена результатам опроса больных туберкулезом предстательной железы, характеризующих эректильную функцию (опросник МИЭФ) и вторичного гипогонадизма (опросник AMS), дающих, весьма, интересную, информацию об особенностях заболевания с этих позиций – не включены ни в обсуждения, ни в выводы. Обсуждения научных данных, характеризующих влияние сперматопротективной терапии на

эректильную функцию и гипоганадизм, аналогично, не включены в выводы, в практические рекомендации (а это улучшение качества жизни), а обсуждение было только в одном предложении – «Суммарный балл по шкале АМС у пациентов получавших разработанную нами схему патогенетического лечения уменьшился на 20%, по шкале МИЭФ увеличился на 8 %»).

6) Нет обоснования назначенной индивидуальной химиотерапии туберкулеза предстательной железы в двух группах наблюдения, включающих противотуберкулезные препараты (ПТП) в ежедневном приеме: интенсивная фаза – изониазид 10 мг/кг, рифампицин 10 мг/кг, пиразинамид 25 мг/кг, ПАСК 100 мг/кг, офлоксацин 800 мг/ в течении одного месяца,, затем офлоксацин отменяется и в течении 2 месяцев терапию продолжают 4 ПТП, фаза продолжения – изониазид, рифампицин 6 месяцев.

7) В тексте работы существуют орфографические, стилистические погрешности, а также технические ошибки оформления таблиц и графиков.

Также в ходе ознакомления с диссертацией возникли вопросы:

1) Данные диссертационной работы, впервые указывают на особенности течения ТПЖ (правда изолированного или нет неизвестно). Доказано, что почти каждый второй пациент (41,6 %) по совокупности признаков (не менее трех общепризнанных) имеют МС, тогда как в обсуждении отсутствуют рассуждения о связи двух патологических процессов. Хотелось бы услышать Вашу точку зрения.

2) Результаты сперматопротективной терапии демонстрируют, что при полностью сопоставимых группах наблюдения по показателям липидного обмена (ЛПВП, холестерин, триглицериды), уровню глюкозы в периферической крови, андрогенного статуса пациентов (ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тестостерона, пролактина С-пептида), а также данных артериального давления и окружности талии, положительные моменты были зафиксированы по показателям холестерина, глюкозы, ГСПГ, пролактина, тестостерона, а также уровню систолического давления. Объясните возможные механизмы влияния компонентов сперматопротективной терапии на каждый из вышеперечисленных показателей.

Заключение

Диссертация Александра Владимировича Осадчего на тему «Социально-демографическая характеристика и особенности течения инфекционно-воспалительного процесса у больных туберкулезом предстательной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи по разработке способа улучшения показателей сперматогенеза у больных туберкулезом предстательной железы, и созданию наиболее эффективного и безопасного для сперматогенеза метода введения рифампицина, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Диссертация отвечает критериям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России,
д-р мед. наук (14.01.16 – фтизиатрия),

доцент

Филинюк Ольга Владимировна

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, 2,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России)

Телефон: +7 (3822) 911480

Адрес электронной почты: danil@marl.tomsknet.ru

