



Исх.№ 60
от 07.12.2017

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Мойдуновой Нестан Кубанычбековны «Оптимизация дифференциальной диагностики туберкулезных серозитов в Кыргызской Республике» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

1. Актуальность темы исследования и связь ее с общенаучными и государственными задачами.

Туберкулез представляет глобальную угрозу для здоровья людей во всем мире и, учитывая масштабность распространения, заслуживает особого внимания, так как продолжает уносить больше жизней, чем другое инфекционное заболевание.

По данным международных отчетов ВОЗ, 15-20% всех форм туберкулеза приходится на долю внелегочных локализаций, при этом своевременная диагностика в ряде случаев бывает затруднена, что ведет к позднему выявлению, развитию осложнений, необратимых изменений и инвалидности. Среди внелегочных форм, особую трудность в диагностике и дифференциальной диагностике представляют туберкулезные серозиты, где частота ошибочных диагнозов составляет 20-40%, что делает проблему актуальной не только с медицинской, но и социально-экономической точки зрения.

Для пациентов с туберкулезным характером серозита остро стоит вопрос скорейшей верификации диагноза и начала этиотропного лечения с учетом лекарственной устойчивости. «Золотым стандартом» в диагностике серозитов является видеоторакоскопическая или лапароскопическая биопсия с патоморфологическим исследованием материала. Специфические изменения на плевре или брюшине, являющиеся эндоскопическим критерием туберкулезного поражения, формируются при туберкулезном характере процесса на 2-3-м месяце болезни, затем отмечается картина, аналогичная неспецифическому воспалению, что значительно усложняет постановку диагноза и снижает шансы своевременной постановки диагноза.

Выявление возбудителя в исследуемом материале остается определяющим в диагностике заболевания. Верификация туберкулеза чаще основывается на результатах бактериологического и гистологического исследований. Однако, несмотря на совершенствование методов, до сих пор процент положительных ответов не удовлетворяет специалистов. Способы быстрого выявления патогенных видов микобактерий туберкулеза чрезвычайно важны для раннего установления диагноза, выбора правильного лечения и



предупреждения распространения заболевания. Одним из самых перспективных современных методов диагностики является молекулярно-генетический метод Xpert MTB/RIF, позволяющий в течение 2-х часов выявить микобактерии туберкулеза и определить устойчивость к рифампицину.

Для индикации микобактерий туберкулеза в последние годы внедряется методика лазерно-флуоресцентного выявления МБТ, эффективность метода составляет 80-90%. КТ и УЗИ усиливают возможности дифференциальной диагностики. УЗИ грудной полости выявляет небольшие по объему выпоты, дает возможность уточнить локализацию экссудата, кроме того, сонографические признаки имеют важное прогностическое значение после лечения

Каждый из методов имеет ограничения организационного, медицинского и экономического характера. С учетом выше изложенного представляется актуальным проведение обобщающих исследований по оценке диагностической и практической значимости современных методов диагностики туберкулезных серозитов, обеспечивающих высокое качество, результативность и эффективность медицинской помощи.

В этой связи, актуальность диссертационного исследования Мойдуновой Н.К., посвященного вопросам раннего выявления и дифференциальной диагностики серозитов туберкулезной этиологии, с применением в комплексном обследовании различных современных и доступных методов исследования, сомнений не вызывает.

Работа выполнена в рамках научно – исследовательской работы НЦФ МЗ КР и КГМИиПК «Усовершенствование диагностики внелегочных форм туберкулеза».

2. Научные результаты в рамках требования к диссертациям (п.2.10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней Высшей аттестационной Комиссии Кыргызской Республики»).

По совокупности проведенного исследования, Мойдуновой Н.К. были получены результаты, представляющие как теоретическое, так и практическое значение.

В исследовании проведено комплексное эпидемиологическое, молекулярно-генетическое, инструментальное обследование впервые выявленных больных с внелегочным туберкулезом (экссудативным плевритом и абдоминальным ТБ), позволяющее оценить долю серозитов в структуре внелегочного туберкулеза и эффективность комплексной диагностики при использовании современных методов исследования.

Изучение эпидемиологических показателей внелегочного туберкулеза и его структура за последние 10 лет в КР показало снижение заболеваемости внелегочным туберкулезом с 35,5 до 22,7 на 100тыс. населения. Выявлено, что



туберкулезный плеврит занимает первое место в структуре внелегочного туберкулеза и он имеет тенденцию к увеличению.

Определено значение ультразвукового исследования в диагностике серозитов и установлена эффективность данного метода исследования. На основании собственных исследований систематизированы и представлены ультразвуковые признаки плеврита и абдоминального туберкулеза.

Проведена интерпретация анализов лазерно-флуоресцентной спектроскопии, при этом получены данные свидетельствующие об относительно высокой чувствительности данного метода.

Оценена значимость молекулярно-генетических исследований в диагностике и дифференциальной диагностике серозитов - с помощью теста Xpert MTB/RIF, что позволило своевременно назначить адекватную терапию больным.

На основе проведенного исследования оценена значимость каждого метода и разработан алгоритм диагностики туберкулезных серозитов, содержащий ряд последовательных комплексных мероприятий, с включением инвазивных и неинвазивных методов исследования и нашедший применение в практическом здравоохранении.

Таким образом, тема, цель и задачи диссертации, характер и содержание полученных результатов и выводов, соответствуют специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

3. Степень обоснованности и достоверности результатов (научных положений), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Диссертационное исследование состоит из введения, 5 глав, приложения, списка использованной литературы, изложенных на 124 страницах компьютерного текста. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 15 рисунками, фото УЗИ (сонограммы) 8. Библиография представлена 233 источниками из них 81 на русском языке и 152 на иностранном языке.

В диссертационной работе Мойдуновой Нестан использован достаточный объем статистической совокупности, рассчитанный по общепринятой методике, использованы современные методы исследования, в том числе молекулярно-генетические, инструментальные, соблюдена этапность исследования и обеспечена высокая достоверность полученных результатов, которые полностью соответствуют цели работы.

Поставленные в диссертации задачи выполнены полностью.

Научные результаты диссертации сформулированы в пяти выводах.

В первом выводе указывается, что в структуре заболеваемости внелегочного туберкулеза доля плевритов составила 38,7%, а абдоминального туберкулеза- 6,0%. ТБ плеврит занимает лидирующее место среди других форм внелегочного туберкулеза.



Во втором выводе отражена значимость ультразвукового метода исследования, оценены основные эхографические признаки плеврита и перитонита специфической этиологии: утолщение плевры более 4 мм в 2,5 раза отмечается чаще, чем при неспецифической этиологии выпота, что является статистически значимо, в 3,5 раза плевральные наложения, в 3,8 раза неоднородность плевральной жидкости, в 2,2 раза толщина наложения и в 3,3 раза чаще встречается средние толстые фибриновые нити в экссудате. Обоснованность и достоверность данного вывода определяется представленным объемом исследования, основанного на проведенных 268 УЗИ исследований

В третьем выводе указывается, что метод ЛФД показал относительно высокую чувствительность при обоих видах серозитов так, как одинаково дает положительные результаты (81,8% и 81,6% соответственно). Следовательно лазерно-флуоресцентная диагностика (обнаружение порфиринов МБТ в крови) как при туберкулезном плеврите, так и при абдоминальном ТБ являются информативными.

Важное диагностическое значение имеют отраженные автором в четвертом выводе, результаты теста Xpert MTB/RIF, обоснованность и достоверность которого определяются объемом проведенных и интерпретированных 640 исследований. Данный метод дает возможность диагностировать специфическую этиологию почти у каждого третьего пациента с подозрением на ТБ серозит. также как при легочном ТБ.

Разработанные алгоритмы диагностики ТБ серозитов позволяют практическим врачам улучшить их диагностику и своевременно начать лечение на ранних этапах заболевания.

Объем первичного материала и использованные статистические методы для его обработки являются современными и адекватны поставленным целям и задачам исследования.

Анализ полученных соискателем результатов свидетельствует об их достоверности и обоснованности. Заключение и выводы диссертационной работы логично взаимосвязаны.

4. Степень новизны научных результатов (положений), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Диссертантом впервые была изучена распространенность серозитов в структуре внелегочного туберкулеза в Кыргызской Республике, при этом определено, что в республике прироста заболеваемости не наблюдается. Показатели заболеваемости за последние годы, начиная с 2005 года, колеблются в пределах 30 случаев на 100 тыс. населения. Новые случаи внелегочного ТБ за указанный период снизились с 31,5% (2012г.) до 24,9% в 2016 году.



В 2005 г. туберкулезный плеврит составил 40,9% и находился на первом месте в структуре внелегочного ТБ. Если рассматривать в динамике, то доля туберкулезного плеврита практически с каждым годом нарастает и достиг в 2014 г. 48,8%. Последние два года (2015-2016гг.) показатели туберкулезного плеврита стабильны и составляют 47% от общего внелегочного туберкулеза. Частота поражения этими формами остается стабильной и не имеет тенденции на уменьшение.

Была изучена информативность и возможность УЗИ метода в исследовании плевральной полости, брюшной полости с глубоким анализом эхокартины серозитов. Изучены эхографические признаки ТБ плевритов и перитонитов, выявлены основные критерии УЗИ картины такие, как, толщина наложений, нами было установлено, что данный параметр у пациентов в двух группах заметно различался. Были выявлены статистически значимые различия в средних значениях частоты встречаемости. Если при неспецифическом процессе толщина наложений при УЗИ была не выраженной, обычно до 4 мм (65,8%), то при специфическом, она была выраженной (более 4 мм, до 8 мм) – в 75,5%. Также при специфическом процессе фибриновые нити были чаще толстыми (80,5%), тогда как при неспецифическом процессе они были тонкими (55,6%). При сравнении средних значений, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), неоднородная плевральная жидкость определялась в $22,5 \pm 4,4\%$ случаев при неспецифическом процессе, что было статистически достоверно меньше, чем туберкулезном поражении ($p < 0,001$). Акустическая неоднородность обусловлена ранним образованием взвеси, осадка фибрина. Плевральные наложения также определялись чаще при специфическом процессе, а при сравнении двух групп разность была статистически достоверной.

Для специфического туберкулезного процесса была характерна более выраженная или толстая толщина плевры – от 4,0 до 6,0 мм и больше. При этом такая картина встречалась почти у 2/3 больных или в 76,3% случаев, а при сравнении средних значений, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Для абдоминального туберкулеза характерны инфильтраты в правом илеоцекальном углу, диффузное увеличение печени с экзогенной зернистостью в паренхиме, утолщение брюшины до 6-8 мм., с фибриновыми наложениями с толщиной до 10,0 – 11,0 мм., наличие асцита, с ранним осумкованием в подвздошных и межпетлевых участках, в подвздошных отделах с выраженными фибринозными изменениями на брюшине и кишечнике, в отличие от больных с нетуберкулезным асцитом у которых выше перечисленные признаки отсутствуют или мало выражены.

Определены диагностические возможности лазерно-флуоресцентного метода исследования путем определения уровня порфиринов МБТ.



Полученные данные свидетельствуют об относительно высокой чувствительности этого метода диагностики. Так, почти в 56% случаев при абдоминальном и в 71,1% при плевральном серозите был отмечен положительный результат. При совокупности с «зоной риска», положительные результаты составили 81,8% при абдоминальном и 81,6% при плевральном серозите. Следовательно, можно отметить, что более чем у 2/3 пациентов больных имелось положительное заключение метода ЛФД, свидетельствующее о достаточной чувствительности метода.

Установлена высокая диагностическая эффективность применения теста Xpert MTB/RIF в исследовании плевральной и асцитической жидкости, и определена чувствительность и специфичность данного метода. Автором определена чувствительность метода Xpert MTB/RIF для обоих образцов патологического материала, которая составила 80,3%, а специфичность – 76%. Результаты Xpert MTB/RIF и теста на лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам, в частности к рифампицину показали чувствительность 97,2%. Данный тест выявил в 74% ДНК МБТ у лиц с диагнозом серозит туберкулёзной этиологии, подтверждённый культуральным исследованием. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения данного вида лабораторного исследования в диагностический алгоритм выявления серозитов ТБ этиологии.

Автором разработан алгоритм диагностики при серозитах неясной этиологии, который включает последовательную реализацию следующих этапов: общий осмотр, анамнез, исследование крови, мочи, биохимический анализ плевральной и перитониальной жидкости, пункция плевральной, брюшной полости, УЗИ плевральной и брюшной полости, с дифференциальной диагностикой экзогенных компонентов, рентгенологическое обследование, лазерно-флуоресцентная диагностика плевральной и перитониальной жидкости, микроскопия жидкости, посев материала на плотную среду Левенштейна-Йенсена, тест Xpert MTB/RIF, при отрицательных лабораторных результатах и неэффективности курса неспецифического лечения рекомендуется торакоскопия (лапароскопия) с биопсией плевры и брюшины.

Все это свидетельствует о новизне научных разработок, классифицируемых во фтизиатрии.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Достаточный объем проведенных исследований, их анализ, новизна, полученные результаты и выводы квалифицируют данную работу как законченный научный труд, поставленную цель которого можно считать достигнутой.

Внутреннее единство работы определяется последовательностью изложения ее основных положений, соответствующих цели исследования, а также оптимальным подходом автора к решению поставленных задач, основная



направленность которых – на повышение эффективности дифференциальной диагностики туберкулезных серозитов, путем применения в комплексном обследовании современных методов диагностики (ультразвукового, лазерно-флуоресцентного, молекулярно-генетического).

Все главы диссертации отличает внутреннее единство, направленное на достижение поставленной цели. Задачи исследования реализованы в 5 выводах диссертационной работы и в 7 основных положениях, выносимых на защиту, которые объединены единой целью, детерминированы между собой и отражают основную суть представленного исследования.

6. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 17 работ, из них 7 в рецензируемых журналах, входящих в РИНЦ, при этом материалы диссертации полностью отражают основные положения, результаты, заключение и выводы. Они соответствуют установленным требованиям по научной информативности и стилю изложения.

7. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям, согласно инструкции по его оформлению, установленным ВАК КР.

8. Соответствие содержания диссертации специальности, по которой представляется к защите.

Диссертационная работа, ее тема, цель, задачи, содержание полученных результатов и выводов, соответствуют специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Наряду с положительными аспектами рассматриваемой работы были выявлены недостатки, не носящие принципиального характера.

1. В Главу 1, при описании заболеваемости по Казахстану, добавить данные за 2016 год.
2. В Главе 3.1 уточнить, за какие 5 лет отражена заболеваемость туберкулезом.
3. В Главе 3.1 сопоставить цифры по динамике заболеваемости на Рис. 3.1 с таблицей 3.1.1.
4. Целесообразно в конце каждой главы выделить краткое резюме.
5. Исправить стилистические ошибки

Однако замечания не являются принципиальными и не снижают научной ценности проведенных диссертантом исследований.



10. Соответствие диссертации предъявляемым требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики».

Таким образом, диссертационная работа Мойдуновой Нестан Кубанычбековны «Оптимизация дифференциальной диагностики туберкулезных серозитов в Кыргызской Республике», представляет собой самостоятельно выполненный, квалификационный, законченный научный труд, который по поставленной цели, задачам, объему, методам, научной новизне, теоретической значимости, практической ценности и полученным результатам соответствует. Она полностью соответствует требованиям ВАК КР, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – «Фтизиатрия», а сам соискатель заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии
Казахского национального университета
им.С.Д. Асфендиярова

А.С. Ракишева

«7» декабря 2017 г.