«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ «ННИИТ»
Минздрава России
доктор медицинских наук
_____ Н.В. Ставицкая
«26» июня 2023 года

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно–исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Плоткина Дмитрия Владимировича на тему: «Совершенствование диагностики и хирургического лечения туберкулезного перитонита в современных эпидемических условиях», представленной к официальной защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия и 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Туберкулезный перитонит, как частная форма абдоминального туберкулеза, широко изучавшийся в первой половине прошлого века, в настоящее время все реже упоминается в научных сообщениях. В российских изданиях в большинстве случаев приводятся описания отдельных клинических наблюдений туберкулеза брюшины, послуживших причиной сложностей и ошибок в постановке диагноза или разъясняющих преимущества определенных методов диагностики и лечения. В зарубежной научной литературе последние 30–40 лет основной массив информации также представлен работами по дифференциальной диагностике туберкулезного перитонита с канцероматозом и раком яичников на основе клинического материала, полученного в эндемичных по туберкулезу регионах планеты: Индия, Китай, Корея, Северная Африка.

Использование противотуберкулезных препаратов и широкое проведение противоэпидемических мероприятий за последние 70 лет значительно снизили заболеваемость и смертность от туберкулеза, а такие внелегочные локализации инфекции, как туберкулезный перитонит, стали рассматривать как «исчезающую» болезнь. Но, за последние двадесятилетия, появилось множество факторов, изменивших не только клиническое течение туберкулеза, но и обусловивших его неблагоприятные исходы: масштабное распространение ВИЧ-инфекции, широкое применение глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов, ингибиторов

цитокинов, появление штаммов возбудителя с широкой и множественной лекарственной устойчивостью. При этом около трети новых случаев заражения туберкулезом связано с различными видами иммуносупрессии. Туберкулезное поражение серозных покровов брюшной полости из «исчезающей болезни» вновь приобрело актуальность, так как продолжает оставаться наиболее трудно диагностируемым заболеванием, требующим в ряде случаев экстренной хирургической помощи и назначения противотуберкулезной терапии.

Современные эпидемиологические реалии требуют усовершенствованных методов диагностики и лечения этого заболевания уже с помощью современных лучевых, лабораторных и малоинвазивных эндоскопических методик. Современная высокотехнологичная эндоскопическая аппаратура позволила использовать ее не только для визуального осмотра брюшной полости, но и малоинвазивного забора диагностического материала, короткой во времени гистологической верификации биоптата, решения вопросов лечения, в том числе применения хирургических методов. Большинство пациентов с туберкулезом брюшины, особенно с подострым и хроническим течением болезни, длительное время обследуются в непрофильных стационарных и амбулаторных учреждениях, при этом верификация диагноза часто осуществляется со значительной задержкой или происходит посмертно. Длительный диагностический период обусловлен также нетипичными клиническими проявлениями заболевания и возможными изменениями патогенеза и патоморфозом болезни.

Таким образом, диссертационная работа Плоткина Д.В., посвященная проблеме туберкулезного перитонита, создающего серьезные диагностические трудности для врачей различных специальностей и требующего новых подходов, как к диагностике, так и к лечению, в том числе с использованием хирургических методик, является актуальной и своевременной для современной клинической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Актуальность выбранной темы четко обоснована соискателем и не вызывает сомнений. Следует отметить, что автор диссертации работает в уникальном хирургическом отделении, куда стекаются все пациенты с туберкулезом внелегочных локализаций и в частности с различными формами абдоминального туберкулеза из такого большого региона, как город Москва и Московская область. Этим объясняется такая большая для данного заболевания репрезентативная выборка пациентов с туберкулезным перитонитом и группа сравнения, в

которую вошли больные с патологией клинически и макроскопически похожей на туберкулез брюшины.

Цель исследования сформулирована правильно и четко - заключается в разработке научно-обоснованного индивидуализированного подхода к диагностике и комплексному лечению больных туберкулезным перитонитом на основе усовершенствованных лечебно-диагностических мероприятий. Для достижения цели исследования и восьми поставленных задач выбраны адекватные способы их решения на основе комплексного подхода с использованием современных высокоинформативных методов и цифровых технологий, как в диагностике, так и лечении. Работа характеризуется правильно выбранным направлением поиска, на основе которого представлены сопоставления собственных клинических исследований, критический анализ специальной литературы, что позволило автору определить круг актуальных нерешённых задач в диагностике, выборе способа и тактики лечения больных с туберкулезным перитонитом.

Для решения поставленных задач было проведено три независимых варианта исследования. Первое - это клиническое открытое обсервационное одноцентровое исследование с тщательным анализом всех доступных данных обследования, результатов лечения и наблюдения 154 пациентов, включая 91 больного туберкулезным перитонитом и 63 больных в группе сравнения. Следует отметить, что статистически группы пациентов сравнимы по своему гендерному и возрастному составу, четко обозначены критерии включения и исключения пациентов для каждой из групп, правильно и полно сформулирован дизайн исследования. В работе также проведено эпидемиологическое исследование с использованием данных анамнеза 91 пациента с туберкулезным перитонитом и сведений московского регистра больных туберкулезом легких (более 60 тысяч человек за период 2013-2020 гг. в качестве группы сравнения). И наконец, в диссертационной работе представлено экспериментальное моделирование на лабораторных животных, в ходе которого на 20 кроликах удалось воспроизвести туберкулезный перитонит, сходный по своим клиническим и морфологическим характеристикам со специфическим перитонитом у человека.

На каждом этапе диссертационного исследования автором применялись самые современные методы диагностики и лечения: ультразвуковое сканирование на аппаратуре экспертного класса, радиологическое исследование на современных компьютерных томографах, актуальные методы лабораторной диагностики (биохимической, иммунологической, патоморфологической и молекулярно-генетической), лапароскопическая техника и методы лапароскопических операций. Методы статистической обработки

результатов диссертационной работы также не вызывают никаких нареканий, использованы как стандартные статистические инструменты, так и нестандартные методы сравнения. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых, функция выживаемости и кумулятивная вероятность анализируемого события рассчитана по методу Каплана-Майера, сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критериев LogRank, а в генерации бальных диагностических шкал использована одна из основных теорем элементарной теории вероятностей – Т. Байеса.

Таким образом, степень обоснованности и достоверности научных положений подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы, использованием репрезентативной выборки и корректного дизайна исследования, методологических стандартов научно-обоснованной медицинской практики, современных методов лабораторного и инструментального обследования, а также адекватных методов анализа и статистической обработки данных. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации четко сформулированы и могут быть использованы в клинической практике.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность полученных в работе результатов подтверждается объемом выборки объектов исследования, объемом исследованного материала, использованным набором статистических инструментов. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации научно обоснованы и вытекают из анализа проведенного исследования.

Диссертационное исследование Плоткина Дмитрия Владимировича обладает несомненной научной новизной. Автором, впервые изучена эпидемиология отдельной формы внелегочного туберкулеза – туберкулезного перитонита в популяции, как г. Москвы так и Российской Федерации. Полученные в ходе работы данные позволили выявить возрастные, половые и клинические особенности пациентов с туберкулезом брюшины в г. Москве, определить пусковые факторы его развития. Автором показано, что болезнь развивается у лиц молодого, трудоспособного возраста преимущественно у женщин в ближайший год после родов. Доказано, что в отличие от туберкулеза органов дыхания туберкулёзный перитонит чаще выявляется у женщин, чем у мужчин. Данный факт позволяет сделать вывод, что именно эти слои населения должны входить в группы риска по туберкулезному перитониту и за ними необходимо вести диспансерное наблюдение.

Впервые за последние 70 лет в условиях искусственно созданного лекарственного системного и местного иммунодефицита разработана экспериментальная воспроизводимая модель туберкулезного перитонита на лабораторных животных, позволившая выявить особенности патогенеза туберкулезного перитонита (патент РФ на изобретение № RU 2776787 от 25.05.2021).

Большая работа проведена автором по описанию особенностей и вариантов клинико-морфологической картины при туберкулезе брюшины с учетом патоморфоза заболевания на фоне иммунодефицитных состояний. Соискателем систематизированы и оценены эхо-симптомы и КТ-паттерны туберкулезного поражения брюшины, определено их место в диагностическом поиске при туберкулезном перитоните на основе создания интегральных шкал балльной оценки каждого из симптомов. Усовершенствована классификация туберкулезного перитонита, которая позволяет персонализировано определить показания и необходимый объем для хирургического и консервативного лечения отдельных форм туберкулезного перитонита. Сформулированы показания для применения инвазивных методов диагностики при подозрении на туберкулезный перитонит, а также проанализированы исходы при различных вариантах терапии и хирургических пособий при туберкулезном перитоните.

Результаты диссертационной работы Плоткина Д.В. нашли свое отражение в докладах по теме исследования более чем на 18 региональных, всероссийских и международных научных форумах. За время написания диссертации опубликовано 33 печатные работы, в том числе: 21 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук; в том числе 14 в международных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science; издано два учебных пособия.

Значимость результатов диссертационной работы для развития медицинской науки и практики

Учитывая отсутствие официальной статистики по отдельным формам внелегочного туберкулеза, проведенное эпидемиологическое исследование позволило определить распространенность туберкулезного перитонита в г. Москве и РФ в целом, а также оценить превалирующие гендерно-коморбидные характеристики этой группы больных, характерные для данного региона.

Вопросы патогенеза, как туберкулеза в целом, так и отдельных его форм остаются до конца не изученными, и некоторые аспекты механизмов инфицирования остаются по-прежнему дискутабельны. Полученные результаты экспериментального и клинического исследования позволили дополнить концепцию патогенеза туберкулезного перитонита, главными звеньями которого можно считать: развитие заболевания при гематогенной диссеминации на фоне снижения концентрации TNF-α и инактивации перитонеальных макрофагов на фоне определенных коморбидных состояний.

В диссертационном исследовании четко определена взаимосвязь клинических и морфологических проявлений туберкулеза брюшины, неразрывно связанная с иммунным статусом пациентов и превалирующим типом клеточных реакций. Совокупность полученных данных предоставила возможность сформулировать концепцию морфогенеза туберкулезного перитонита и разработать новую клиническую классификацию болезни с учетом фазы активности и развития хирургических осложнений.

Оценены возможности лучевых методов диагностики и созданы интегральные шкалы, позволяющие повысить эффективность результативности КТ и УЗИ при туберкулезном перитоните. В диссертационной работе показано, что внедрение предлагаемых интегральных шкал при лучевой диагностике туберкулезного перитонита в некоторых случаях позволяет начать этиотропную химиотерапию, не прибегая к инвазивным оперативным вмешательствам, что поможет свести к минимуму количество конверсий, сократить интраоперационные и послеоперационные осложнения, что может значительно улучшить результаты лечения.

На основе анализа анамнестических и медико-социальных данных разработаны практические рекомендации, направленные на выявление пациентов туберкулезным перитонитом в группах риска, среди больных туберкулезом органов дыхания и лиц с иммуносупрессиями (женщины после беременности и родов, больные сахарным диабетом, лица получающие терапию иммунодепрессантами, пациенты с циррозом печени, ВИЧ-инфицированные больные).

Разработаны рекомендации, направленные на минимизацию возникновения осложнений туберкулезного перитонита при хирургическом лечении: учтены технические моменты выполнения этапов операции, особенности хирургической тактики у пациентов с различным иммунным статусом и физиологическим состоянием. Таким образом, практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что разработанная лечебно-диагностическая тактика позволяет на основе комплекса современных неинвазивных и лапароскопических методик, повысить эффективность и сократить сроки установления

диагноза, начала терапии, обосновать необходимость оперативного пособия при туберкулезе брюшины.

В целом диссертационная работа демонстрирует важность полученных результатов и предложенных практических рекомендаций для учреждений противотуберкулезной службы российской Федерации и общесоматических стационаров нашей страны. Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику в отделениях хирургии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» ДЗ г. Москвы, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗ г. Москвы, ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗ г. Москвы, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ и др. Материалы работы используются в учебном процессе на кафедрах общей хирургии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертационная работа Д.В. Плоткина написана в классическом стиле и представляет собой рукопись объемом 295 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, шести глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (525 источников, из них 329 – на иностранных языках). Диссертация иллюстрирована 46 таблицами, 57 рисунками, пятью клиническими примерами.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. В обзоре литературы (1 глава) очень подробно отражена история вопроса, что вероятно в будущем следует использовать для монографии. Обзор состоит из восьми подглав, каждая из которых раскрывает определённую характеристику заболевания и включает в себя эпидемиологию, патогенез, клинические формы, методы диагностики, лабораторное моделирование и лечение. В заключении главы сформулирована актуальность проводимой работы.

Во второй главе отражены материал и методы исследования. Подробно описаны этапы работы, принципы формирования групп, критерии включения в исследование, а также методы статистической обработки результатов. В главе дано представление, как о диагностических методиках, так и о методах оперативной техники, указаны основные приборы, аппараты и инструменты, использованные в исследовании. В главе подробно описан дизайн и этапы эксперимента по моделированию туберкулезного перитонита, методы работы с лабораторными животными, соответствующие этическим принципам лабораторной практики.

Главы собственных исследований изложены логично, хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, клиническими наблюдениями, а достоверность полученных результатов соответствует требованиям доказательной медицины. Ясно сформулированы все основные положения, установленные в ходе исследования, из них логично вытекают полученные выводы и практические рекомендации.

Третья глава посвящена проблемам заболеваемости туберкулезным перитонитом и представляет собой оригинально выполненное эпидемиологическое исследование, в котором на основе городского регистра больных туберкулезом и различных экспертных оценок, полученных из разных регионов планеты, прогнозируется среднегодовая заболеваемость туберкулезом брюшины в Москве и Российской Федерации. В этой же главе определены основные факторы преморбидной иммуносупрессии, позволяющие оценить относительный риск развития туберкулезного перитонита у больных туберкулезом органов дыхания. Автором установлено, что заболеваемость туберкулезным перитонитом на основании статистических расчётов не высока и составляет в Москве 0,03–0,1 на 100 000 населения в год и 0,1–0,2 на 100 000 населения в год в целом по России. Относительный риск (RR) развития туберкулезного перитонита у женщин гораздо выше по сравнению с мужчинами и составляет 3,2 при 95% ДИ 2,1–5,0. Туберкулез брюшины наиболее часто развивается у женщин детородного возраста на фоне преморбидной иммуносупрессии после беременности и родов (RR 9,9; 95% ДИ 7,4–13,5). Автором показано, что основными предрасполагающими факторами возникновения туберкулезного перитонита у мужчин служат: лекарственная иммуносупрессия (RR 16,5; 95% ДИ 9,0–30,6), перитонеальный диализ (RR 8,2; 95% ДИ 2,8–24,2) и сахарный диабет (RR 5,4; 95% ДИ 2,6–11,2).

В четвертой главе, диссертант описывает способы моделирования туберкулезного перитонита и приходит к закономерному выводу о высокой целесообразности использования кроликов для моделирования заболевания. При реализации второго этапа эксперимента автором показано, что необходимым условием для развития туберкулезного перитонита является создание местно и общей медикаментозной иммуносупрессии. Экстраполируя данные эксперимента на человека, диссертант уточняет и дополняет концепцию патогенеза туберкулеза брюшины, формулируя тезис о том, что для развития болезни необходимым условием является снижение

концентрации регулирующих цитокинов (фактора некроза опухоли) и инактивация или уменьшение пула перитонеальных макрофагов.

Пятая глава диссертационного исследования посвящена клинико-морфологическим формам туберкулезного перитонита. В главе систематизированы и подробно изложены основные клинические и морфологические варианты развития болезни, найдена и статистически доказана их взаимосвязь учетом иммунного статуса пациента. Проведенная работа позволила описать концепцию морфогенеза и объяснить столь разнообразные морфологические формы туберкулеза брюшины. Также в главе приведена клиническая классификация туберкулезного перитонита с учетом превалирующего морфологического элемента, активности процесса и вероятности развития хирургических осложнений. В пятой главе показано, что основным способом верификации диагноза служит исключительно биопсия брюшины и большого сальника с последующим гистологическим и бактериоскопическим исследованием: 93,4% (95% ДИ 88,3–98,5) выявления специфических эпителиоидно-клеточных гранулем и 84,6% (95% ДИ 77,2–92,0) – кислотоустойчивых микобактерий.

В шестой главе подробно описана ультразвуковая и рентгенологическая картина туберкулезного перитонита. Автор справедливо полагает, что результаты лучевой диагностики неспецифичны и информативность их крайне низка. В диссертации предложен оригинальный способ повышения эффективности неинвазивной диагностики путем создания интегральных диагностических шкал для каждого из методов. Для создания интегральной шкалы были рассмотрены все варианты сочетания признаков (эхо-симптомов или КТ-паттернов) между собой. Для каждого признака посчитана метрика с использованием чувствительности и специфичности соответственно, далее решена задача кластеризации kmeans и были произведены расчеты всех вариантов сочетания признаков между собой на языке Python 3.6 с использованием теоремы Т. Байеса (получение условных вероятностей), которая позволяет найти данную вероятность исходя из представленных данных. Полученные бальные системы оценки использованы для решения вопроса о необходимости выполнения лапароскопии в зависимости от количества набранных баллов. Полученные шкалы просты в применении и могут быть широко использованы в клинической практике при диагностике туберкулеза брюшины.

Седьмая глава посвящена вариантам консервативного и оперативного лечения туберкулезного перитонита и оценки их эффективности. На основе обобщённого опыта лечения туберкулезного перитонита, автором показано, что при экссудативном варианте туберкулезного перитонита достаточным и эффективным является проведение консервативной терапии с учетом чувствительности возбудителя к химиотерапевтическим препаратам и возможным способам их применения (выживаемость – 0,94 [95% ДИ, 0,83–0,98]). При адгезивном варианте туберкулезного перитонита, помимо консервативного лечения в 1/3 случаев необходимо выполнение оперативных пособий из-за возникновения хирургических осложнений при прогрессировании или стихании воспалительного процесса (перивисцерит, острая кишечная непроходимость) (выживаемость 0,84 [95% ДИ, 0,49–0,96]). Выживаемость при лечении казеозного варианта туберкулеза брюшины наиболее низкая, что обусловлено тяжелым распространенным деструктивным процессом в брюшине, микст-перитонитом и абдоминальным сепсисом.

В заключении отражено обобщение результатов, которое выполнено корректно, сопоставляются собственные данные с литературными источниками, что напрямую отражает суть работы и обеспечивает фундаментальность и практическую направленность результатов диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования, выводы полностью согласуются с задачами. Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами и могут быть использованы в практической деятельности. Методология выполненной работы соответствует современным научным требованиям. Диссертационная работа Плоткина Дмитрия Владимировича написана самостоятельно, хорошим литературным языком и обладает внутренним единством. Принципиальных замечаний по анализу диссертационного исследования нет.

Заключение

Диссертационное исследование Плоткина Дмитрия Владимировича на тему: «Совершенствование диагностики и хирургического лечения туберкулезного перитонита в современных эпидемических условиях», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия и 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема - разработка

научно-обоснованного индивидуализированного подхода к диагностике и комплексному лечению больных туберкулезным перитонитом на основе совершенствованных лечебно-диагностических мероприятий, имеющая существенное хозяйственное значение, и вносит значительный вклад в развитие медицинской науки, хирургии и фтизиатрии, в частности.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.01.2018 г. с изменениями от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Плоткин Дмитрий Владимирович, заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук. Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от 22.06.2023 г.).

Отзыв составил:

Заместитель директора по научной работеФедерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук (14.03.03 – Патологическая физиология) (медицинские науки) Шварц Яков Шмульевич

Адрес учреждения:630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д.81А, Тел.:+7(383)203-83-58, e-mail: info@nsk-niit.ru, сайт: https://nsk-niit.ru

«23» июня 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук Якова Шмульевича Шварца заверяю.
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
к.б.н. Турсунова Н.В.