

ОТЗЫВ

официального оппонента Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертацию Шороховой Виолетты Андреевны «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность избранной темы

Несмотря на улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу, эта положительная динамика носит неустойчивый характер и остается напряженной. Связано это, в том числе, с низкой эффективностью лечения больных туберкулезом, особенно с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. По данным ВОЗ в 2020 году эффективность лечения этой категории пациентов в мире в среднем составила 59%, в РФ – 55%. Наряду с другими факторами, важная роль в низкой эффективности лечения пациентов с туберкулезом легких может принадлежать нарушению состояния кишечной микробиоты в рамках системного воспалительного ответа. Кишечная микробиота обладает огромным метаболическим потенциалом и осуществляет синтетическую, пищеварительную, дезинтоксикационную функцию, участвует в создании колонизационной резистентности, регуляции иммунного ответа, метаболизме лекарственных веществ и др.

До настоящего времени сравнительного изучения состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких не проводилось. Детальное изучение состояния кишечной микробиоты у впервые выявленных больных может позволить ответить на вопрос - является ли нарушение состояния кишечной микробиоты патогенетическим звеном развития туберкулеза, и насколько взаимосвязаны клинико-рентгенологические и лабораторные особенности

течения туберкулеза легких с нарушением кишечной микробиоты? Кроме того, изучение динамики состояния кишечной микробиоты в процессе химиотерапии с применением новых противотуберкулезных препаратов и разработка подходов к коррекции при наличии нарушений состояния кишечной микробиоты представляет отдельный научный интерес. Поэтому тема диссертационного исследования В.А. Шороховой, посвященного изучению изменения состояния кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких, представляется актуальной. Необходимость создания целостного системного методологического подхода и разработки эффективных способов мониторинга и лечения определила цель данного исследования.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Целью исследования явилось повышение эффективности комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких путем разработки научно-обоснованного алгоритма диагностики и коррекции нарушений кишечной микробиоты. Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено 7 задач, свидетельствующих о последовательности и комплексности проведения исследования.

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

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Комплексный методологический подход подтверждается объективностью и обоснованностью научных положений и рекомендаций, достоверностью результатов диссертационного исследования. Работа

выполнена на достаточном клиническом материале с использованием современных методов исследования и статистической обработки цифровых данных с применением специальных программ. В основу положены результаты статистически значимого числа наблюдений (174 пациента - из них 71 больной впервые выявленным туберкулезом легких, 76 больных ранее леченным туберкулезом легких и 27 человек – здоровые лица) в течение временного интервала с 2018 по 2021гг (открытое, проспективное, когортное исследование). Достоверность полученных результатов обеспечена использованием адекватных поставленной цели и задачам исследования методов медицинской математической статистики, тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов.

Автор сформулировала 4 положения, выносимых на защиту. Все научные положения четко аргументированы, обоснованы, полноценно раскрыты, рекомендации логичны, последовательны, отражают цель и задачи исследования в главах собственных исследований. Использование в работе современных методических подходов к изложению материала позволило автору обосновать важные научные положения, сделать выводы и практические рекомендации. Тщательный анализ результатов собственных исследований позволило диссертанту аргументировать научные положения, которые научно обоснованы и полно раскрыты. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, четко сформулированы, имеют важное научное и практическое значение и могут служить руководством в клинической практике врачей-фтизиатров. Следует отметить глубокую и всестороннюю разработку проблемы.

Таким образом, степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций следует считать высокой.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования является многокомпонентной и не вызывает сомнений. Автором впервые дифференцированы энтеротипы

кишечной микробиоты по преобладающему представителю микробного сообщества у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких.

Впервые получены новые данные о наличии связи между клинико-рентгенологическими проявлениями впервые выявленного туберкулеза легких и состоянием микробиоты кишечника до начала химиотерапии.

Впервые установлено, что у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких усугубляются имеющиеся исходные нарушения микробиоты кишечника в процессе химиотерапии без применения методов коррекции.

Впервые установлено, что применение методов коррекции кишечного дисбиоза позволяет снизить частоту и выраженность нарушения состояния кишечной микробиоты и повысить эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких в более ранние сроки.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Диссертация Шороховой В.А. имеет большую научную и практическую ценность. Теоретическая значимость заключается в том, что полученные автором результаты существенно дополняют представления о состоянии микробиоты кишечника у больных туберкулезом легких. Проведенное научное исследование различных показателей кишечной микробиоты позволило детализировать изменения кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее больных туберкулезом легких, научно обосновать подходы к коррекции нарушений кишечной микробиоты и повысить эффективность комплексного лечения пациентов.

Данные диссертации используются в практической работе отдела фтизиатрии, а также внедрены в программу последипломного обучения

врачей-фтизиатров РФ и клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Практическая значимость работы тесно связана с теоретической составляющей. Полученные автором результаты существенно расширяют и дополняют представления о состоянии микробиоты кишечника у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких. К наиболее значимым достижениям с научной и клинической точки зрения следует отнести разработку алгоритмов коррекции нарушений состояния кишечной микробиоты как у впервые выявленных, так и у ранее леченных больных туберкулезом легких. Использование данного алгоритма за счет нового подхода позволит своевременно диагностировать нарушения кишечной микробиоты, проводить корригирующую терапию и повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких.

Диссертация охватывает основные вопросы актуальной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами, а также наличием последовательной схемы исследования; содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Практические рекомендации сформулированы автором четко и эффективно используются в работе врачей-фтизиатров отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ».

Таким образом, автор представила принципиально новые подходы к повышению эффективности комплексного лечения впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких путем разработки научно-обоснованных алгоритмов к диагностике и коррекции нарушений дисбиоза кишечника.

Структура и основное содержание работы

Диссертация В.А. Шороховой имеет общепринятую структуру, изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения,

обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 61 таблицей, 10 рисунками, содержит 2 клинических примера и 2 алгоритма. Список литературы включает в себя 111 (55 отечественных и 56 зарубежных) источников.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, 2 из них в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель, задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация и внедрение результатов исследования, публикации, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы обширен, отражает актуальность темы исследования и знание автором отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой проблеме. Автором приведены сведения об особенностях эпидемиологической ситуации по туберкулезу и эффективности лечения больных туберкулезом легких в современных условиях, представления о кишечной микробиоте в норме и патологии, в том числе при туберкулезе легких. На основании анализа 111 источников литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнения. Автор логично подводит читателя к пониманию основной проблемы в теории и практике нарушений состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких, сформулированной в заключении к обзору.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложен дизайн исследования, дана детальная клиническая характеристика пациентов. Критериями включения в исследование явились пациенты от 18 до 60 лет с впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких. Из исследования исключались

пациенты имеющие аутоиммунные и онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты, наркоманию и алкоголизм, табакокурение, тяжелые соматические заболевания, беременные женщины, а также лица, получавшие антибиотики широкого спектра в течение 1 месяца до поступления в стационар. Контрольную группу составили 27 здоровых добровольцев, не получавших антибиотики широкого спектра в течение 1 месяца и пробиотические препараты. Больным проводилось детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование с применением общеклинических методов обследования, лучевых методов диагностики (в том числе компьютерная томография), микробиологических методов исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы – выявление ДНК МБТ), клинического анализа крови и мочи, биохимических методов исследования, ЭКГ. Для решения поставленных в работе задач использовали специальные методы исследования. Состояние кишечной микробиоты исследовали с применением бактериологического метода исследования нативных фекалий в 4 контрольных точках: при поступлении на стационарное лечение, через 1 неделю, 1 месяц и 3 месяца приема ПТП. Также определяли степень нарушения кишечной микробиоты согласно отраслевому стандарту - "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника", утвержденного приказом Минздрава России от 9 июня 2003 года N 231. Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 года), а также Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 года) при утверждении локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В лечении туберкулеза использовались режимы химиотерапии, регламентированные в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 «Об утверждении

методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания”, а также Федеральных клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» от 2020 и 2021 года. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ MS EXCEL 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. При сравнении качественных (категориальных) переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

Третья глава посвящена изучению состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких до начала и в процессе лечения. Состоит из трех подглав. **В первой подглаве** приводятся результаты изучения состояния кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких до начала лечения. Автор показал, что для здоровых лиц был характерен чистый бифидо-энтеротип. У впервые выявленных больных туберкулезом легких частота встречаемости бифидо-энтеротипа была значимо ниже по сравнению со здоровыми. При этом у них в отличие от здоровых обнаруживались дисбалансные энтеротипы. У больных ранее леченным туберкулезом легких нарушение состояния кишечной микробиоты были более выраженными. Частота встречаемости бифидо-энтеротипа у больных этих категорий была ниже как по сравнению со здоровыми, так и с больными впервые выявленным туберкулезом легких. При этом спектр различных энтеротипов у этой группы больных был шире, а частота их встречаемости больше. Анализ выраженности нарушений кишечной микробиоты показал, что до начала лечения у большинства больных впервые выявленным туберкулезом легких встречались нарушения 1 степени, а в группе пациентов ранее леченным

туберкулезом – 1 и 2 степени. **Во второй подглаве** приведены результаты изучения взаимосвязи проявлений туберкулеза легких и нарушения состояния кишечной микробиоты. Детальный анализ показателей кишечной микробиоты у впервые выявленных больных позволил установить, что частота и выраженность нарушений кишечной микробиоты зависели от формы туберкулеза легких, от распространенности туберкулезного процесса в легких, от наличия и массивности бактериовыделения, а также от наличия и выраженности туберкулезной интоксикации. **В третьей подглаве** приводятся результаты исследования динамики изменений маркеров кишечной микробиоты у больных туберкулезом легких в процессе лечения. Автор показал, что в процессе лечения как у больных впервые выявленным, так и ранее леченным туберкулезом легких имеющиеся до начала лечения нарушения состояния кишечной микробиоты усугублялись. Об этом свидетельствовал рост доли как впервые выявленных, так и ранее леченных больных с кишечным дисбиозом 2 и 3 степени.

Четвертая глава посвящена изучению влияния корригирующей терапии на состояние кишечной микробиоты и на эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких. Состоит из двух подглав. В первой из них приводятся результаты изучения эффективности коррекции дисбиотических нарушений и ее влияние на эффективность лечения больных впервые выявленным, а во второй – пациентов с ранее леченным туберкулезом легких. Автор показал, что научно-обоснованное применение методов коррекции нарушения состояния кишечной микробиоты позволяет уменьшить частоту и выраженность дисбиоза кишечника и повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких в виде прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в более ранние сроки.

Заключение логично подводит итог проведенного исследования. В нем дано лаконичное изложение материалов исследования и полученных

результатов с их анализом. Диссертация заканчивается десятью выводами и четырьмя практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее содержанию. Выводы научно обоснованы клиническими наблюдениями, правильной методологией исследования, статистически достоверны, аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования. Рекомендации необходимо использовать в деятельности практических врачей.

Следует отметить хороший литературный язык и грамотность автора, отличную иллюстрацию работы рисунками, таблицами, клиническими примерами. По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация соответствует критериям ВАК. Автореферат с достаточной полнотой отражает основное содержание диссертации. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 из них в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации. Основные положения диссертации представлены в виде устных докладов на Всероссийских научных конференциях молодых ученых с международным участием и на конгрессе национальной ассоциации фтизиатров.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Рассмотренные в диссертационном исследовании и публикациях вопросы имеют большое практическое и теоретическое значение. Результаты диссертационной работы, предложенные автором алгоритмы коррекции нарушений состояния кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких, широко востребованы в практике врачей-фтизиатров. Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, а также в программу

последипломного обучения врачей-фтизиатров РФ и клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, но есть пожелание – по материалам диссертации написать методические рекомендации для врачей фтизиатров.

Личное участие соискателя в получении результатов

Автор непосредственно осуществлял аналитический обзор современной научной литературы, разработку идеи, создание дизайна исследования, создание и ведение электронной базы данных, сбор данных, анализ, статистическую обработку и оформление результатов диссертационного исследования, научную интерпретацию и разработку практического применения полученных результатов в виде алгоритмов коррекции нарушений состояния кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких, а также подготовкой публикаций и текста диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Шороховой Виолетты Андреевны «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная, практическая и социальная задача – повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких. Предложены алгоритмы коррекции нарушений состояния кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких, что имеет большое значение для фтизиатрии.

Диссертационная работа Шороховой Виолетты Андреевны «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, научно-методическому уровню соответствует требованиям п. 9-10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Заведующий кафедрой туберкулеза
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

профессор, доктор медицинских наук Шовкун Людмила Анатольевна

Подпись профессора Л.А. Шовкун заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Сапронова Н.Г.



Адрес: 344022, г. Российская Федерация, Ростовская область,
г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29,
телефон: 8 (863)263-44-07, e-mail: lshovkun@mail.ru

03.06.2022 г.