ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Мордык на диссертацию Стерликовой Светланы Сергеевны на тему: «Совершенствование тактики ведения детей, больных туберкулезом органов дыхания с нарушением состояния кишечной и вагинальной микробиоты», представленную к официальной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Туберкулез у детей остается серьезной медико-социальной проблемой. Стандартная противотуберкулезная химиотерапия включает длительный прием комбинации нескольких препаратов, в том числе антибиотиков широкого спектра действия. Несмотря на эффективность противотуберкулезных препаратов в борьбе с микобактерией туберкулеза, эти препараты оказывают системное воздействие на организм ребенка, в частности, вызывая глубокие изменения в составе микробиоценоза различных биотопов.

Проблема лекарственно-индуцированного дисбиоза, перенесенного в детском возрасте требует пристального внимания и изучения, т.к. при дисбиозе происходят не только изменения в составе микробиоты, но запускается каскад событий, приводящих к изменению многочисленных ее функций, поддерживающих гомеостаз организма человека, нарушение которых в период детства связано с повышенным риском развития во взрослом состоянии многочисленных метаболических и аутоиммунных заболеваний, неопластических процессов, аллергических состояний, хронических инфекций. Нарушение вагинального микробиоценоза в детском возрасте может негативно сказаться на становлении репродуктивного

здоровья девочки в будущем, создавая предпосылки для хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

На сегодняшний день доказано, что дисбиоз кишечника является значимым фактором, влияющим на переносимость противотуберкулезных препаратов, эффективность и исход лечения туберкулеза. В литературе имеется определенный объем информации, посвященной изучению состояния кишечной микробиоты у взрослых больных туберкулезом легких, у детей этот аспект изучен недостаточно. Кроме того, остаются без внимания вопросы влияния химиотерапии на вагинальную микробиоту: если у взрослых женщин единичные работы в этой области имеются, то среди девочек подобные исследования не проводились вовсе.

Между тем, изучение влияния противотуберкулезной химиотерапии на микробиоту кишечника детей и вагинальную микробиоту девочек, позволит выявить специфические закономерности изменений и разработать патогенетически обоснованные подходы к коррекции, что позволит не только повысить эффективность терапии туберкулеза, улучшить переносимость лечения, но и сохранить общее соматическое и репродуктивное здоровье ребенка в долгосрочной перспективе.

Диссертационное исследование Стерликовой С.С., является крайне актуальным, так как оно посвящено решению важной проблемы раннего выявления и коррекции стойких нарушений кишечной и вагинальной микробиоты у детей, больных туберкулезом в условиях проведения противотуберкулезной терапии, что отвечает парадигме современной доказательной медицины 21 века, в основе которой лежит микробиоценоз-сберегающая терапия – лечить заболевание, но при этом максимально сохранять и поддерживать естественный баланс микробиоценоза.

Целью исследования явилась разработка научно обоснованного дифференцированного подхода к тактике ведения детей с туберкулезом органов дыхания путем изучения нарушений состояния кишечной и

вагинальной микробиоты и их коррекции в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии.

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

В диссертации представлены научные положения, выводы и рекомендации, которые отличаются высокой степенью обоснованности и достоверности. Это достигается благодаря тщательно продуманному дизайну исследования, а также достаточному объему и репрезентативности выборки.

Для получения адекватных результатов были применены современные клинико-лабораторные, микробиологические и специализированные методы исследования, включая молекулярно-генетические методы ПЦР в режиме реального времени для анализа кишечной и вагинальной микробиоты, которые позволяют получить количественные и качественные характеристики микробиоты с высокой степенью точности, что служит надёжным гарантом объективности полученных данных и существенно повышает доказательность выводов.

Научные положения, выносимые на защиту, последовательны, аргументированы и полностью соответствуют цели и задачам исследования, а также шифру специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Выводы и практические рекомендации логически взаимосвязаны, аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования. Тщательная статистическая обработка результатов позволяет считать сформулированные выводы обоснованными и достоверными. Практические рекомендации, разработанные на основе полученных результатов, адресованы практикующим врачам и могут быть использованы для оптимизации тактики сопроводительной терапии при лечении туберкулеза органов дыхания у детей. Все задачи, поставленные автором полностью решены.

Таким образом, все представленные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации являются надежными и обоснованными.

Научная новизна исследования

Проведенное исследование представляет собой первое систематизированное исследование особенностей кишечной и вагинальной микробиоты у детей с активным туберкулезом органов дыхания, что позволило расширить представления о составе и динамических изменениях микробиоты данных биотопов в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии, что имеет несомненную научную новизну. Впервые у детей, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии представлены отличия в изменении состава микробиоты кишечника при использовании лекарственно-чувствительного режима и режима МЛУ туберкулеза. Впервые у девочек 2–13 лет, больных туберкулезом органов дыхания, изучен состав вагинальной микробиоты до начала и на этапе проведения химиотерапии и проведена идентификация патогенных видов грибов рода *Candida* spp. в вагинальном мазке методом ПЦР в режиме реального времени. Впервые оценено влияние корригирующей дисбиоз терапии синбиотиком у детей больных туберкулезом органов дыхания, получающих химиотерапию по режиму МЛУ туберкулеза на эффективность лечения, переносимость противотуберкулезных препаратов и состав кишечной и вагинальной микробиоты.

Проведенное исследование вносит существенный вклад в понимание патогенетических механизмов развития дисбиоза изучаемых биотопов и открывает новые перспективы для разработки эффективной стратегии профилактики и коррекции нарушений.

Оценка содержания работы

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 263 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, четырех глав собственных

результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками, 53 таблицами, 5 клиническими примерами, 2 алгоритма. Диссертационная работа написана в академическом стиле, изложена доступным языком и представляет собой логически завершенную работу.

Во введении отражены актуальность темы исследования, степень разработанности темы, сформулирована цель, задачи, представлена научная новизна , теоретическая и практическая значимость работы, Методология и методы диссертационного исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, личный вклад автора в исследование, публикации, также сведения об объеме и структуре диссертации.

В первой главе (обзор литературы) состоит из 7 разделов, в которых представлен всесторонний анализ современных зарубежных и отечественных научных исследований по изучаемой проблеме и включает 196 источников, из них 115 публикаций отечественных авторов и 81 зарубежных авторов. В обзоре представлен анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу у детей и особенности течения заболевания в данной возрастной группе. Представлены современные данные о факторах, влияющих на формирование микробиоты кишечника у детей, о состоянии кишечной и вагинальной микробиоты у больных туберкулезом и влияние противотуберкулезной химиотерапии на состав изучаемых биотопов, значение пробиотической терапии на эффективность и переносимость противотуберкулезной терапии.

На основании анализа литературы автор убедительно показывает, что вопросы влияния туберкулезной инфекции, противотуберкулезной терапии на состав кишечной микробиоты у детей не достаточно изучены. Исследования по эффективности применения синбиотиков для коррекции дисбиоза в комплексной терапии туберкулеза у детей, а также исследования по изучению

вагинальной микробиоты у девочек с туберкулезом органов дыхания не проводились, что подтверждает актуальность исследования.

Во второй главе представлен дизайн исследования, дается характеристика материала и методов исследования. Описаны изучаемые группы наблюдения, критерии включения и не включения детей в исследование. Дана подробная характеристика используемых клинико-лабораторных и специализированных методов обследования, перечислены методы статистической обработки материала. Приводится клинико-лабораторная характеристика групп наблюдения. В исследование включено 122 ребенка, больных туберкулезом органов дыхания (основная группа), и 90 детей I–II группы здоровья (группа сравнения). Дизайн состоял из 4 этапов, результаты которых представлены в последующих главах.

В третьей главе дается сравнительная характеристика течения туберкулезного процесса у детей с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом. Проведено сплошное поперечное одноцентровое исследование. Автором показано, что наличие лекарственной устойчивости МБТ не влияет на структуру клинических форм, течение туберкулеза, наличия осложнений, распространенность процесса и клинические проявления заболевания.

В структуре клинических форм у детей обеих групп преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс, чаще ограниченные процессы выявленные в фазе уплотнения и частичной кальцинации, при отсутствии жалоб и бессимптомном начале заболевания независимо от установленной чувствительности возбудителя.

Четвертая глава посвящена изучению состава кишечной и вагинальной микробиоты у детей в трех группах наблюдения: дети с туберкулезом органов дыхания, обследованные до начала химиотерапии; дети, первично обследованные на этапе проведения противотуберкулезной химиотерапии, и дети I–II групп здоровья. Проведено сплошное поперечное исследование. В группах оценивалась частота регистрации представителей

кишечной и вагинальной микробиоты, их абсолютное количество, частота выявленных нарушений по каждому представителю. Глава разделена на две подглавы. В первой части главы приводятся результаты исследования состояния кишечной микробиоты у детей до начала противотуберкулезной химиотерапии в сравнении с микробиотой детей, здоровых, без локальной формы туберкулеза, и в зависимости от течения туберкулезного процесса. Приводится сравнительная характеристика состояния кишечной микробиоты у детей, обследованных до начала химиотерапии с группой детей, первично обследованных на этапе лечения.

Результаты исследования показали, что состав кишечной микробиоты у детей до химиотерапии был сопоставим с составом детей здоровых без локальной формы туберкулеза и не зависел от клинической формы, распространенности, фазы процесса и наличия осложнений. Нарушения кишечной микробиоты по основному представителю *Bifidobacterium* spp. выявлены до начала химиотерапии в 3,5% случаев, в группе здоровых детей в 6,5%. Противотуберкулезная химиотерапия приводит к выраженным микроэкологическим нарушениям. У детей, первично обследованных на этапе проведения противотуберкулезной химиотерапии, нарушения кишечной микробиоты определялись в 61,5% (без учета режима химиотерапии).

Во второй части главы оценено состояние вагинальной микробиоты у девочек с туберкулезом органов дыхания с учетом стадии полового развития. Согласно результатам исследования, у девочек, обследованных до начала ХТ, имелись клинические признаки вульвита в 37,5% случаев в сочетании с жалобами у 4,2%, при этом состав вагинальной микробиоты был сопоставим с группой здоровых.

Результаты проведенного исследования показали, что противотуберкулезная химиотерапия оказала отрицательное влияние на количественный и долевой состав вагинальной микробиоты, клинические признаки вульвита регистрировались в 63,1% случаев, что статистически

значимо чаще по сравнению с группой девочек, обследованных до начала химиотерапии. Грибы рода кандида в повышенном количестве определялись в 47,8% случаев. Получены интересные данные при идентификации патогенных грибов в вагинальном биотопе: в 91% выявлены патогенные виды грибов *Candida glabrata* и *Malassezia* spp., характеризующиеся не чувствительностью к флуконазолу и отсутствием роста на традиционных питательных средах.

Глава иллюстрирована клиническим примером.

В **пятой главе** оценивали влияние противотуберкулезной терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза в динамике (до начала химиотерапии, через 2 и 4 мес) на состояние кишечной микробиоты. Проведено проспективное когортное исследование. Глава разделена на три подглавы. Автор последовательно раскрывает динамику изменения состава кишечной микробиоты в процессе проведения противотуберкулезной химиотерапии по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза, затем по режиму лекарственно-устойчивого туберкулеза, и в итоге приводит сравнительную характеристику состава кишечной микробиоты на сроке лечения 2 мес в зависимости от количества антибиотиков в схеме противотуберкулезной химиотерапии. Результаты исследования показали, что состояние кишечной микробиоты в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии зависит от используемого режима. У пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом отмечаются менее выраженные нарушения микробиоценоза по сравнению с пациентами, получающими терапию по поводу лекарственно-устойчивого туберкулеза. Снижение абсолютного количества ниже референтных значений основного представителя нормобиоты *Bifidobacterium* spp. у детей, получающих лечение по лекарственно-чувствительному туберкулезу выявлены в 4,5% и 11,1% случаев, соответственно к 2 и 4 месяцам химиотерапии. Токсигенный штамм *Clostridioides difficile* с его генами

энтеротоксинов А и В (*tcdA, tcdB*) определялся в 4,5% и 5,5% случаев к 2 и 4 месяцам лечения.

Применение режима химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза сопровождались выраженными нарушениями микробиоценоза к 2 мес с последующим сохранением данных показателей к 4 мес лечения. Снижение абсолютного количества *Bifidobacterium* spp. отмечалось у всех больных в 100% случаев к 2 мес лечения, при этом в 65% случаев отсутствовали в микробиоте. *Clostridioides difficile* и гены энтеротоксинов А и В (*tcdA, tcdB*) к 2 мес. химиотерапии определялись в 60% случаев при отсутствии их до начала лечения. Дисбиоз сопровождался статистически значимым снижением доли нормобиоты, повышением доли условно-патогенной микробиоты в общей бактериальной массе и снижением показателя разнообразия к 2 месяцам химиотерапии.

Автором установлено, что с увеличением количества антибиотиков в схеме химиотерапии нарастает частота дисбиотических изменений по отдельным представителям кишечной микробиоты. Наличие двух антибиотиков группы А (линезолид, фторхинолон) в схеме химиотерапии является абсолютным фактором риска развития дисбиоза кишечной микробиоты по основному представителю нормобиоты *Bifidobacterium* spp., не зависимо от количества применяемых противотуберкулезных препаратов в схеме.

Глава иллюстрирована 2 клиническими примерами.

В шестой главе оценивается эффективность применения синбиотика в комплексной терапии туберкулеза и его влияние на состояние кишечной и вагинальной микробиоты. Проведено проспективное когортное исследование. В главе представлена сравнительная оценка клинико-рентгенологических и лабораторных данных у детей, получающих синбиотик и его не получающих, оценена длительность сохранения пробиотического эффекта по динамике изменения состава кишечной и вагинальной микробиоты у детей, получающих синбиотик в комплексной терапии

туберкулеза в сроках через 1, 2 и 3 мес от начала корригирующей терапии, на основании полученных данных разработан и описан алгоритм выбора тактики ведения и терапии сопровождения детей, больных туберкулезом органов дыхания с нарушением состояния кишечной и вагинальной микробиоты в процессе химиотерапии. Коррекция кишечного дисбиоза у детей, получавших лечение по режиму МЛУ-туберкулеза способствовала сокращению сроков исчезновения симптомов интоксикации по сравнению с группой сравнения (без коррекции) у большинства пациентов к 2 месяцам химиотерапии – 68,4% и 27,8%, (p=0,02); лучшей переносимости противотуберкулезных препаратов за счет снижения частоты регистрации нежелательных побочных реакций при наблюдении в течение последующих 4 месяцев после окончания курса коррекции; купированию гастроинтестинальных и гинекологических жалоб к окончанию курса коррекции.

Автором показано, что динамика изменения состояния как кишечной, так и вагинальной микробиоты при проведении комплексной терапии по режиму МЛУ-туберкулеза с применением одного курса синбиотика имеет одинаковые тенденции: максимальный положительный эффект по увеличению частоты регистрации представителей нормобиоты и их количественного уровня и уменьшению аналогичных показателей у патобионтов отмечался к 1–2 месяцам наблюдения с последующей тенденцией к ухудшению показателей микробиоты или возвращением показателей с исходному (до коррекции) уровню к 3 мес. наблюдения. Основываясь на данном факте, автор делает заключение о недостаточности одного курса пробиотической терапии и необходимости его продления.

Глава иллюстрирована 2 клиническими примерами.

Заключение представляет собой краткое изложение содержания глав данного диссертационного исследования, включая материалы и методы исследования, полученные результаты с их анализом и обоснованием выводов. Выводы логично вытекают из полученных результатов.

Практические рекомендации логично и лаконично сформулированы согласно полученным результатам, они апробированы и могут быть широко использованы во фтизиатрической практике у детей, больных туберкулезом органов дыхания и дисбиозом в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии.

Значимость результатов, полученных автором диссертации для науки и практики

Результаты, полученные автором, имеют высокую научную и практическую значимость, заключающуюся в создании научно обоснованных алгоритмов ведения детей, больных туберкулезом органов дыхания. Проведенное исследование позволило выявить характерные особенности кишечной и вагинальной микробиоты у детей с туберкулезом в условиях проведения химиотерапии. Автор предложила персонализированный подход к терапии сопровождения туберкулеза у детей, учитывающий как лекарственную чувствительность возбудителя, так и индивидуальные особенности микробиоты кишечника и влагалища. Особого внимания заслуживает доказанная целесообразность раннего назначения пробиотиков при использовании современных режимов лечения МЛУ-туберкулеза, включающих линезолид и фторхинолоны. Внедрение данных разработок в клиническую практику позволяет существенно снизить риск побочных реакций и повысить эффективность терапии.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертационного исследования нашли отражение в 10 работах, в том числе 8 статей опубликованы в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации. По теме исследования оформлен один Патент РФ. Основные положения представлены в виде устных докладов на 11 Всероссийских научных конференциях, в том числе с международным участием.

Соответствие содержания автореферата основным положениям

Автореферат написан четко, логично, хорошим литературным языком. Содержание автореферата достаточно полно отражает основное содержание диссертации.

В ходе анализа работы возникли вопросы, имеющие дискуссионный характер: 1) На чем должен основываться выбор препарата для коррекции и профилактики дисбиотических нарушений у детей, получающих химиотерапию по режиму лечения множественно-лекарственно устойчивого туберкулеза? Или это должен быть препарат, исследованный Вами при выполнении научно-квалификационной работы? 2) Могут ли показаниями к назначению синбиотика при лекарственно чувствительном туберкулезе быть клинические проявления дисбиотических нарушений или обязателен забор проб для исследования кишечной/вагинальной микробиоты?

Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Стерликовой С.С., способных повлиять на общую положительную оценку работы, не возникло. Диссертационное исследование оценивается положительно.

Заключение

Диссертационное исследование Стерликовой Светланы Сергеевны на тему: «Совершенствование тактики ведения детей, больных туберкулезом органов дыхания с нарушением состояния кишечной и вагинальной микробиоты», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия является самостоятельной законченной научно - квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению влияния противотуберкулезной химиотерапии на состояние кишечной и вагинальной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания и разработки

дифференцированного подхода к выбору тактики профилактики и коррекции дисбиотических нарушений для повышения эффективности лечения, что имеет существенное значение для медицинской науки в целом и фтизиатрии в частности.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, методическому подходу, структуре и объему работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.1.26 Фтизиатрия,
3.3.3 Патологическая физиология),
профессор Мордык Анна Владимировна

«07» сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Тел. +7 7 (3812) 95-70-01. Почта: rector@omsk-osma.ru

Подпись Мордык А.В.
Заверяю
Начальник Управления кадровой политики и правового обеспечения
В.И. Луговой