

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Мордык на диссертацию Шороховой Виолетты Андреевны на тему: «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность. В последнее десятилетие отмечается прорыв в области научных исследований во фтизиатрии, касающихся изменения подходов к выявлению, диагностике и лечению туберкулеза. Это непосредственно связано и со снижением заболеваемости и смертности от туберкулеза, выходу России из числа стран с высоким бременем туберкулеза. Но проблема туберкулеза не утратила своего значения и, по-прежнему, привлекает к себе внимание специалистов. Растет доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания как среди впервые выявленных, так и ранее леченных больных. Повышение эффективности лечения множественно лекарственно устойчивого туберкулеза является приоритетной задачей.

Вопросам переносимости длительной туберкулезной терапии уделяется достаточно внимания, при этом одним из проявлений неблагоприятного побочного действия антибактериальных препаратов, используемых в составе противотуберкулезной терапии, является нарушение состояния кишечной микробиоты. Исследования состояния микробиоты кишечника у больных с впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом до начала лечения и в разные сроки химиотерапии ранее не проводилось.

Диссертационная работа Шороховой Виолетты Андреевны, посвященная выявлению нарушений кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее

леченных пациентов, а также ее коррекции для повышения эффективности химиотерапии туберкулеза, является актуальной и своевременной.

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. В ходе выполнения исследования цель полностью достигнута.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на высоком методическом уровне, что обеспечивает достаточную степень достоверности полученных результатов, и позволяет доверять полученным в ходе работы данным. Положения, выносимые на защиту, четко обоснованы. Выводы и практические рекомендации логически взаимосвязаны, аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования. Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях и апробированы на конференциях.

Для осуществления поставленной цели автором сформулировано 7 задач, планомерно вытекающих из цели исследования. Вначале автор изучает особенности течения туберкулеза легких у впервые выявленных и ранее леченных больных. Затем приступает к оценке частоты и выраженности изменений кишечной микробиоты, выделению частоты ее различных энтеротипов у двух заявленных групп больных туберкулезом легких. Выделяет взаимосвязь между состоянием микробиоты кишечника и тяжестью туберкулезного процесса у впервые выявленных больных до начала лечения, оценивает динамику изменения состояния кишечной микробиоты в процессе лечения, как у впервые выявленных, так и ранее леченных больных туберкулезом легких. Автором оценивается эффективность лечения двух выделенных групп больных туберкулезом с учетом коррекции нарушений состояния микробиоты кишечника. Далее автор разрабатывает научно-обоснованный алгоритм ведения впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких с учетом состояния кишечной микробиоты. Все задачи, поставленные автором, полностью решены.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность полученных материалов обеспечена адекватно поставленной целью и задачами исследования, достаточным объемом проанализированных данных, объективным статистическим анализом. Для решения поставленных в работе задач обследованы 147 пациентов, из них 71 впервые выявленный больной туберкулезом легких и 76 ранее леченных больных туберкулезом легких. Всем больным проводилось комплексное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование, состояние микробиоты кишечника проводили бактериологическим методом исследования содержимого толстого кишечника при поступлении в стационар, через 1 неделю, через 1 и 3 месяца лечения. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ MS EXCEL. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации.

Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом» (регистрационный № 121122000261-4).

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации заключается в выявлении негативного влияния химиотерапии туберкулеза на кишечную микробиоту у больных туберкулезом легких. Впервые проведен сравнительный анализ и установлены различия в состоянии кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких до начала химиотерапии и в процессе лечения. Впервые дифференцированы энтеротипы кишечной микробиоты по преобладающему представителю микробного сообщества у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких. Впервые установлена связь 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. Значимость полученных Шороховой В.А. результатов заключается в разработке способов диагностики и коррекции кишечных дисбиотических нарушений у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких. В повседневной фтизиатрической практике при назначении и мониторинге химиотерапии определено значение такого нежелательного явления, как кишечный дисбиоз. Установлено, что нарушения состояния кишечной микробиоты имели место до начала химиотерапии, в том числе и у ранее не леченных пациентов, частота и выраженность нарушений кишечной микробиоты зависела от формы туберкулеза легких, от распространенности туберкулезного процесса в легких, от наличия и массивности бактериовыделения, а также от наличия и выраженности туберкулезной интоксикации. Коррекция выявленных нарушений кишечной микробиоты позволила повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких.

Результаты исследования апробированы и внедрены в практику работы ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Материалы исследования используются в лекционном материале Учебного Центра ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, двух глав с результатами собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 183 страницы текста.

Обзор литературы состоит из трех разделов, включает 111 источников, из них 55 отечественных и 56 зарубежных авторов. Автор в обзоре представила анализ особенностей эпидемиологической ситуации по туберкулезу и сведения об эффективности лечения больных туберкулезом легких в современных условиях, являющейся недостаточной. Второй раздел обзора литературы посвящен раскрытию современных представлений о кишечной микробиоте в норме и патологии, третья часть обзора литературы – состоянию микробиоты кишечника при туберкулезе. В ходе обзора литературы показаны не изучавшиеся ранее вопросы времени возникновения, причин, патогенеза дисбиотических нарушений у больных туберкулезом. Диссертантом высказано предположение о том, что коррекция дисбиотических нарушений у больных туберкулезом может способствовать повышению эффективности лечения.

Во **2-й главе** представлен дизайн исследования, методология формирования исследовательской когорты, критерии включения в исследование. Для созданных исследовательских группы представлена детальная клиническая характеристика. Методы исследования изложены объёмно и доступно, отдельно описан способ оценки кишечной микробиоты с помощью бактериологического метода исследования нативных фекалий с оценкой степени ее нарушений, так как на этом базируется новизна и актуальность работы. Методики проведения статистической обработки данных соответствует современным требованиям.

Глава 3 диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена изучению состояния кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких до начала и в

процессе лечения. Наглядно продемонстрировано, что у большинства больных впервые выявленным туберкулезом легких, не получавших ранее противотуберкулезную терапию, имело место нарушение кишечной микробиоты в виде снижения уровня нормальной и появление патологической микрофлоры. У большинства больных ранее леченным туберкулезом органов дыхания также исходно (при поступлении в стационар) имело место нарушение состояния микробиоты кишечника в виде снижения уровня нормальной и появление патологической микрофлоры. Анализ абсолютных значений маркеров кишечной микробиоты показал, что наиболее выраженные снижения уровней представителей кишечной нормофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*) выявлялись у больных с ранее леченным туберкулезом. Кроме того, такие патологические представители кишечной микробиоты, как *E.coli* гемолитические и *Staphylococcus aureus* наблюдались только у больных с ранее леченным туберкулезом легких.

Интересны полученные диссертантом данные, что у больных впервые выявленным туберкулезом легких частота встречаемости и выраженность нарушений кишечной микробиоты зависели от тяжести туберкулезного процесса. Наиболее выраженные изменения наблюдались при инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, при распространенности процесса более 2-х долей, при наличии массивного бактериовыделения и туберкулезной интоксикации.

Результаты проведенных исследований показали, что в процессе лечения как у больных впервые выявленным, так и ранее леченным туберкулезом легких имеющиеся до начала лечения нарушения кишечной микробиоты усугублялись. Об этом свидетельствовал рост доли как впервые выявленных, так и ранее леченных больных с кишечным дисбиозом 2 и 3 степенями.

Четвертая глава посвящена влиянию корригирующей терапии на состояние кишечной микробиоты и на эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом. Сравнительный анализ показал, что коррекция нарушений кишечной микробиоты с включением в

комплексную терапию больных как впервые выявленным, так и ранее леченным туберкулезом легких корригирующих методов лечения позволяет повысить эффективность комплексного лечения больных как по прекращению бактериовыделения, так и по закрытию полостей распада в легких в более ранние сроки. Автором предложен алгоритм по коррекции дисбиотических нарушений у больных туберкулезом. Клинические примеры наглядно иллюстрируют эффективность использования предложенного алгоритма.

В заключении подведены итоги диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Практические рекомендации логично и лаконично сформулированы согласно полученным результатам, они апробированы и могут быть широко использованы во фтизиатрической практике при оказании помощи больным туберкулезом органов дыхания и получающим химиотерапию.

Иллюстративный материал содержит 61 таблицу, 10 рисунков, 2 алгоритма, отражающих полученные результаты.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, в процессе осуществления химиотерапии у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии до дипломного и постдипломного образования медицинских вузов в преподавании раздела «Нежелательные явления химиотерапии туберкулеза», «Химиотерапия туберкулеза».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формулировании цели и реализации задач, определении методов исследований (в том числе и статистической обработки), самостоятельном обследовании больных туберкулезом органов дыхания в процессе химиотерапии туберкулеза, создании электронной базы данных, алгоритма диагностики и лечения дисбиотических нарушений у больных

туберкулезом легких, написании диссертации, статей по теме исследования.

Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» 21-22 марта 2019г., Москва; Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» 25-26 марта 2020г.; X Конгрессе Национальной Ассоциации фтизиатров, 25-26 ноября 2021 г.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 2 в научных журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации.

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Шороховой В.А. нет.

Заключение

Диссертация Шороховой Виолетты Андреевны на тему: «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным 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 содержится решение важной, актуальной научной задачи по оценке влияния химиотерапии туберкулеза на кишечную микробиоту у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких, разработке подходов к коррекции

выявленных нарушений для повышения эффективности лечения туберкулеза, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Шороховой Виолетты Андреевны на тему: «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, доктор
медицинских наук (3.1.26. Фтизиатрия),
профессор
почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д.
12, ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России,
кафедра фтизиатрии, пульмонологии и
инфекционных болезней
телефон: +7 (3812) 95-68-34
e-mail: amordik@mail.ru

Анна Владимировна
Мордык



Подпись	<i>Мордык А.В.</i>
Дата	
Начальник управления кадров В.И. Луговой	

Дата: 07.06.2022 г.