ОТЗЫВ

официального оппонента Шовкун Людмилы Анатольевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой туберкулеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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.

Актуальность избранной темы

Тема диссертационного исследования Стерликовой Светланы Сергеевны заслуживает большого внимания в связи с сохраняющейся высокой социальной значимостью туберкулеза как в мире в целом, так и в Российской Федерации.

Несмотря на улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации, доля детей с туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя остается высокой, лечение которых требует длительной многокомпонентной противотуберкулезной химиотерапии с применением в схеме не только противотуберкулезных препаратов, но и антибиотиков широкого спектра действия, являющихся одним из основных факторов риска развития кишечного дисбиоза. Кишечная микробиота выполняет множество функций в организме человека, поддерживая его гомеостаз. Дисбиоз кишечника может быть причиной развития нежелательных побочных реакций и снижения эффективности проводимой терапии, так как кишечная микробиота принимает активное участие в метаболизме лекарственных препаратов. Дисбиоз сопровождающийся снижением количества бактерий, продуцирующих противовоспалительные короткоцепочечные жирные кислоты, может приводить к нарушению иммунного ответа и, как следствие, утяжелять течение туберкулезной инфекции и быть причиной развития ряда хронических, неопластических, аллергических заболеваний в будущем, что особенно актуально для детей, длительно получающих противотуберкулезную химиотерапию. Нарушение микробиоты выходят далеко за пределы желудочно-кишечного тракта, затрагивая все биотопы организма, в том числе и репродуктивную систему, что в будущем может негативно сказаться на репродуктивной функции. Нарушения состава микробиоты,

возникшие при приеме противотуберкулезных препаратов, могут сохраняться в течение длительного времени (1-3 лет), а при лечении лекарственно-устойчивых форм – до 3-8 лет. В связи с чем, в условиях проведения длительной противотуберкулезной химиотерапии, проблема раннего выявления и своевременной коррекции нарушений микробиоценоза кишечного и вагинального биотопов у детей с туберкулезом органов дыхания является актуальной и требует всестороннего изучения и решения.

Диссертация посвящена клинически актуальной и недостаточно изученной проблеме: изменению кишечной и вагинальной микробиоты у детей 2–13 лет с туберкулезом органов дыхания в условиях длительной многокомпонентной противотуберкулезной химиотерапии, а также возможностям коррекции выявленных нарушений синбиотиком. Актуальность особенно высока для режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, включающих несколько препаратов с антибактериальной активностью и сопряженных с существенным риском нежелательных реакций.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

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. Для выполнения поставленной цели сформулированы и выполнены 6 задач, свидетельствующих о полноценности и значимости исследований. Поставленные автором цель и задачи исследования логично вытекают из обоснования актуальности работы.

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

Содержание диссертационной работы полностью соответствует требованиям паспорта научной специальности 3.1.26 «Фтизиатрия». Научные положения, выносимые на защиту и изложенные в диссертации и публикациях, имеют важное теоретическое и практическое значение.

В представленной работе использованы современные методологические подходы к проведению исследования. Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, в соответствии с которыми построен дизайн исследования. Автором использованы

современные клинико-лабораторные, микробиологические и специализированные методы исследования, что обеспечило объективность полученных результатов.

Высокий уровень достоверности полученных в ходе исследования результатов обеспечен проведенным предварительным расчетом выборки пациентов для изучаемых групп, использованием современных адекватных поставленной цели и задачам исследования методов математической статистики, тщательным анализом полученных результатов.

Работа имеет логичную четырехэтапную конструкцию. Автор последовательно переходит от характеристики туберкулезного процесса и исходного состояния микробиоты к оценке динамики на фоне разных режимов химиотерапии, а затем к терапевтической коррекции и созданию практических алгоритмов. Такая последовательность «исходное состояние – воздействие – динамика – коррекция – практическое решение» является одной из главных концептуальных сильных сторон диссертации.

Исследование проводилось в 4 этапа, для каждого подбирался определенный дизайн в зависимости от решаемой задачи. Дизайн исследования с выбором критериев включения и исключения и характеристикой групп наблюдения дает полное представление о проведенном исследовании и обеспечивает получение обоснованных результатов работы.

Диссертационная работа основана на достаточном объеме клинического материала (122 детей, больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» и 90 детей I-II группы здоровья). Все полученные данные систематизированы, представлены в виде таблиц, диаграмм и рисунков.

Результаты проведенного исследования позволили автору сформулировать 6 научных положений, выносимых на защиту. Все положения полностью раскрыты в главах собственных исследований автора, отражают цель и задачи исследования, соответствуют научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Тщательный анализ результатов собственных исследований позволил диссертанту научно аргументировать и полностью раскрыть положения, выносимые на защиту. Цель и задачи диссертационного исследования четко сформулированы и последовательно решены. Выводы и практические рекомендации логичны, обоснованы и вытекают из результатов работы, имеют важное научное и практическое значение в диагностике кишечного и вагинального дисбиоза, позволяя клиницисту выбрать оптимальную тактику ведения детей и проведения коррекции выявленных нарушений состава микробиоты.

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

Достоверность, научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором, подтверждается репрезентативностью выборки (n=212 человек), корректным выбором дизайна исследования и использованием современных методов статистического анализа данных, адекватных дизайну и задачам исследования.

Проведенное исследование имеет несомненную научную новизну, особенно в узкой предметной области; наиболее оригинальны педиатрические данные по вагинальной микробиоте и продольное сравнение режимов химиотерапии.

Впервые для оценки состояния микробиоты толстого кишечника у детей, больных туберкулезом проведено исследование 43 таксонов, составляющих не менее 99,9% суммарной прокариотической массы фекалий ребёнка с использованием молекулярно-генетического метода ПЦР с детекцией результата в режиме реального времени.

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.

Впервые у девочек, больных туберкулезом и получающих противотуберкулезную химиотерапию 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.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа Стерликовой С.С. имеет большую научную и практическую значимость. Представленные в работе сведения имеют важное

теоретическое научное значение, так как позволили расширить и дополнить представление о состоянии кишечной и вагинальной микробиоты у детей, получающих противотуберкулезную терапию с учетом различной лекарственной чувствительности возбудителя. Негативное влияние химиотерапии по режиму МЛУ туберкулеза с включением в схему двух противотуберкулезных препаратов группы А (оральные антибиотики линезолид и фторхинолон) сопровождается развитием дисбиоза кишечника у всех детей независимо от количества противотуберкулезных препаратов в схеме. Научно доказано, что вагинальный дисбиоз у девочек в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии сопровождается развитием кандидозного вульвита в 47,8% случаев. Важное значение имеют данные о том, что, применение синбиотика у детей с дисбиозом, получающих химиотерапию туберкулеза по режиму МЛУ туберкулеза, способствует улучшению состояния кишечной и вагинальной микробиоты с максимальным положительным эффектом через 1–2 мес. от начала корригирующей терапии с последующим снижением или возвращением показателей к исходному уровню к 3 мес.

Практическая значимость заключается в том, что разработаны алгоритмы мониторинга состояния кишечной и вагинальной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания в процессе проведения противотуберкулезной химиотерапии для своевременного выявления нарушений микробиоты и выбора тактики терапии сопровождения и коррекции нарушений состава биотопов с учетом используемого режима.

Разработаны показания для проведения терапии сопровождения и коррекции нарушений состава кишечной микробиоты синбиотиком у детей, получающих противотуберкулезную терапию по режиму МЛУ туберкулеза с применением двух противотуберкулезных препаратов группы А (антибиотики линезолид и фторхинолон).

Полученные результаты позволили научно обосновать подходы к коррекции нарушений кишечной и вагинальной микробиоты, что способствует улучшению переносимости противотуберкулезных препаратов и повышению эффективности проводимого лечения за счет купирования в более ранние сроки симптомов интоксикации у большинства больных.

Данные диссертации используются в практической работе детско-подросткового отдела, а также внедрены в программу последипломного обучения врачей-фтизиатров РФ и клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ». Сформированные автором практические рекомендации позволят существенно улучшить переносимость

противотуберкулезных препаратов и повысить эффективность лечения туберкулеза у детей.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Последовательное решение поставленных задач способствовало максимально полному раскрытию цели исследования, сформулированных во «Введении», которое достаточно полно раскрывает его актуальность, научную новизну и практическую значимость.

Диссертация построена 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. Библиографический указатель включает 196 источников, из них 115 отечественных, 81 – иностранных. 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 раскрыт вопрос актуальности диссертационной работы, содержит цель, задачи и положения, выносимые на защиту, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Введение содержит информацию о личном вкладе автора, научных публикациях по теме исследования.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, 8 из которых опубликованы в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе, индексируемых международной базой Scopus – 2. Получен 1 патент РФ на изобретение. Основные выводы и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на 11 научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

Первая глава (обзор литературы) содержит большой объем современных научных сведений о составе микробиоты кишечного и вагинального биотопа, о причинах нарушения состава микробиоценоза у детей, о влиянии туберкулезной инфекции и противотуберкулезной терапии на состояние кишечной и вагинальной микробиоты и эффективность коррекции дисбиоза. Материал обзора литературы, включающего 196 источников логично структурирован, выделены недостаточно изученные проблемы, что

доказывает необходимость проведения данного диссертационного исследования и подчеркивает актуальность цели и задач.

Во второй главе представлен дизайн исследования, дается характеристика материалов и методов исследования. Описаны выделенные группы: в исследование вошло 122 детей, больных туберкулезом органов дыхания (основная группа), и 90 детей I–II группы здоровья (группа сравнения). Критерии включения (дети в возрасте от 2 до 13 лет с активным туберкулезом органов дыхания) и невключения детей в исследование (наличие тяжелых соматических, онкологических, психиатрических заболеваний, сахарного диабета, иммунодефицитные состояния, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и почек, прием пробиотических препаратов за 6 месяцев до исследования). Для группы сравнения - отсутствие локальной формы туберкулеза. Также дана подробная характеристика используемых общеклинических и специализированных методов обследования, методы статистической обработки. Дизайн состоял из 4 этапов. На первом этапе проводилась сравнительная оценка характеристики туберкулезного процесса у детей с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом. На втором этапе изучали состав кишечной и вагинальной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания, обследованных до начала химиотерапии; поступившие на этапе проведения химиотерапии (без учета лекарственной чувствительности МБТ) и детей группы сравнения. На третьем этапе оценивали влияние различных режимов химиотерапии на динамику изменения состава кишечной микробиоты (до начала химиотерапии, через 2 и 4 мес.). На четвертом этапе оценивали результаты комплексной терапии туберкулеза по режиму МЛУ ТБ с применением синбиотика.

В третьей главе дается сравнительная характеристика течения туберкулезного процесса у детей с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом. Автором показано, что структура клинических форм, течение туберкулеза, наличие осложнений, распространенность процесса и клинические проявления заболевания не зависели от наличия лекарственной устойчивости возбудителя. В обеих группах наиболее часто был диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (48,1% и 31,4%) и первичный туберкулезный комплекс (28,8% и 32,9%), чаще были выявлены ограниченные процессы (59,6% и 48,6%) в фазе уплотнения и частичной кальцинации (61,5% и 60,0%), при отсутствии жалоб и бессимптомном начале заболевания (63,5% и 51,4%).

Четвертая глава посвящена изучению состава кишечной и вагинальной микробиоты у детей в трех группах наблюдения: дети с туберкулезом органов дыхания, обследованные до начала ХТ; дети, первично обследованные на этапе проведения

противотуберкулезной ХТ и дети I–II групп здоровья. Анализ результатов показал, что туберкулезная инфекция не оказывает отрицательного воздействия на состав кишечной микробиоты: у детей, обследованных до начала химиотерапии состав был сопоставим с составом здоровых без локальной формы туберкулеза, при этом не выявлена зависимость состава кишечной микробиоты от клинической формы, распространенности, фазы процесса и наличия осложнений. У детей с туберкулезом органов дыхания, обследованных до начала химиотерапии снижение абсолютного количества основного представителя *Bifidobacterium* spp. ниже референтных значений, что соответствует дисбиозу, регистрировались в 3,5% случаев, в группе здоровых детей – 6,5%. У детей, первично обследованных на этапе проведения противотуберкулезной химиотерапии (без учета режима химиотерапии) дисбиоз регистрировался в 61,5% случаев. У 1/3 детей, получающих химиотерапию отмечена регистрация представителей маркеров патогенности *Clostridioides difficile* (29,2%) и генов энтеротоксинов А и В (*tcdA* и *tcdB)* (30,8%), которые у детей до химиотерапии и у здоровых не определялись.

Проведен анализ нарушений состава вагинальной микробиоты у девочек, больных туберкулезом до начала и на этапе проведения химиотерапии в сравнении с показателями здоровых девочек (так как отсутствуют референтные значения). У девочек, обследованных до начала ХТ, состав вагинальной микробиоты был сопоставим с группой здоровых, но в отличие от здоровых, имели клинические признаки вульвита 37,5% в сочетании с жалобами у 4,2% девочек. Противотуберкулезная терапия оказала отрицательное влияние на количественный и долевой состав вагинальной микробиоты, при этом клинические признаки вульвита регистрировались в 63,1% случаев, а грибы рода кандида в повышенном количестве определялись в 47,8% девочек. В 91% случаев были идентифицированы патогенные виды грибов *Candida glabrata* и *Malassezia* spp., характеризующиеся не чувствительностью к флуконазолу и отсутствием роста на традиционных питательных средах.

Особенно важно отметить, что анализ вагинальной микробиоты проводился внутри сопоставимых стадий полового развития. Это существенно снижает гормонально обусловленное смешение результатов и является сильной методической особенностью главы 4.

В пятой главе оценено влияние противотуберкулезной химиотерапии на изменение состава кишечной микробиоты при использовании режима химиотерапии лекарственно-чувствительного и МЛУ туберкулеза в динамике - до начала химиотерапии, через 2 и 4 месяца лечения, что является сильнейшим блоком в диссертации. Интересны и практически значимы, полученные автором результаты: химиотерапия по режиму

лекарственно-чувствительного туберкулеза не оказала выраженного отрицательного влияния на состав кишечной микробиоты. Применение схемы химиотерапии по режиму МЛУ туберкулеза (с включением 2-х оральных антибиотиков – линезолид, фторхинолон) выявило снижение показателя разнообразия микробиоты, нарушение долевого состава, снижение регистрации абсолютного количества представителей нормобиоты *Bifidobacterium* spp. (у 100%), *Coriobacteriia* (у 80%), *Butyricimonas* spp. (у 90%) к 2 месяцам химиотерапии вплоть до полного отсутствия к этому сроку в 65–70% и сохранением нарушений к 4 месяцам химиотерапии. Регистрация маркеров патогенности *Clostridioides difficile* и генов его энтеротоксинов А и В *(tcdA, tcdB)* в 60% случаев. На основании результатов данной главы определены наиболее значимые маркеры кишечного дисбиоза и разработаны показания для применения синбиотика в условиях проведения противотуберкулезной терапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя, доказана необходимость проведения курсов профилактики и коррекции дисбиоза в условиях противотуберкулезной терапии, разработаны показания для назначения курсов коррекции дисбиоза с учетом лекарственной чувствительности возбудителя.

Глава шесть посвящена анализу влияния корригирующей терапии с включением синбиотика на эффективность комплексного лечения туберкулеза детей и на состояние кишечной и вагинальной микробиоты. Автором показано, что максимальный положительный эффект от применения одного курса синбиотика на состояние как кишечной, так и вагинальной микробиоты отмечен через 1-2 мес., при этом только в 20-25% случаев был достигнут нормоценоз, с последующим ухудшением или возвращением нарушений к исходному уровню через 3 мес. коррекции, что явилось аргументом в пользу необходимости пролонгирования курса коррекции дисбиоза синбиотиком. Применение синбиотика в комплексной терапии привело к сокращению сроков купирования симптомов интоксикации, снижению частоты развития нежелательных реакций. Купирование гастроинтестинальных и гинекологических жалоб к окончанию коррекции у всех больных.

На основании проведенного исследования автором разработаны научно обоснованные алгоритмы ведения детей с туберкулезом органов дыхания, получающих противотуберкулезную химиотерапию с учетом лекарственной чувствительности возбудителя и состояния кишечной и вагинальной микробиоты.

Клиническая часть выполнена комплексно: собран анамнез, оценены симптомы интоксикации, бронхолегочные проявления, лабораторные показатели, нежелательные реакции на препараты и компьютерно-томографическая динамика. Режимы химиотерапии назначались с учетом лекарственной чувствительности возбудителя или предполагаемого источника инфекции. Для девочек дополнительно использованы осмотр детского

гинеколога, цитологическое исследование мазка и стадирование полового развития по Таннеру.

Клинические примеры наглядно иллюстрируют результаты исследования, представленные в главах диссертации.

В главе «Заключение» Стерликовой С.С. представлено обобщение основных материалов и ключевых результатов диссертационного исследования, сопровождаемое их анализом и интерпретацией. Содержание главы полно и системно отражает логику, этапы и итоги проведенной научной работы. По результатам исследования сформулированы 9 основных выводов, которые носят доказательный характер и непосредственно вытекают из полученных результатов. Выводы структурированы, лаконичны и отражают достижение поставленной в работе цели. На основе этих выводов разработаны три практические рекомендации. Они имеют четкую, конкретную формулировку и направлены на непосредственное применение в клинической практике. Данные рекомендации обладают существенной практической значимостью и адресованы, в первую очередь, врачам-фтизиатрам для повышения эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей.

Представленный библиографический список оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и достаточен для изучения выбранной темы исследования и решения научной задачи.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует диссертационной работе и адекватно отражает ключевые положения и выводы проведенного исследования. Замечаний к тексту автореферата нет.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Стерликовой С.С. нет.

Личный вклад автора в получение научных результатов

Автор принимала участие в выборе темы исследования, разработки дизайна исследования, создания и ведение базы данных. Автором проведен поиск и анализ современной литературы в соответствии с тематикой работы. Осуществляла курацию больных, принимала участие в совместном осмотре пациенток с детским гинекологом. Лично проведен сбор и анализ результатов клинических, лабораторных исследований, проведена статистическая обработка материала, подготовлены статьи по результатам

исследования, написаны главы диссертации, сформулированы выводы, практические рекомендации, разработаны алгоритмы ведения детей с туберкулезом и дисбиозом.

Необходимо отметить достоинства: диссертационная работа соответствует современным требованиям, написана самостоятельно, хорошим языком, обладает внутренним единством, так как выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате проделанной работы.

1. Впервые или в числе первых на значимом педиатрическом материале проведена расширенная таргетная молекулярно-генетическая оценка кишечной микробиоты при туберкулезе и представлена продольная динамика микробиоты при современных режимах лечения лекарственно-чувствительного и МЛУ туберкулеза, а не только одномоментный анализ.

2. Получены оригинальные данные о состоянии микробиоты вульвы и преддверия влагалища у девочек 2–13 лет с учетом стадии полового развития; это наиболее необычная часть исследования, которая снижает гормонально обусловленное смешение результатов.

3. Показана кратковременность части изменений после 20-дневного курса синбиотика, что важно для планирования дальнейших исследований и не сводится к простому утверждению об эффективности. Наиболее устойчивый результат диссертации – резкое снижение выявляемости и количества Bifidobacterium spp., Coriobacteriia и Butyricimonas spp., а также появление генетических маркеров токсигенного Clostridioides difficile к 2 месяцам лечения по режиму МЛУ с сохранением изменений к 4 месяцам. Контраст с режимом лекарственно-чувствительного туберкулеза велик и наблюдается в продольном дизайне, поэтому направление эффекта выглядит убедительным даже с учетом статистических оговорок.

4. Практический потенциал работы высок: раннее выявление микробиологических нарушений может помочь индивидуализировать терапию сопровождения, а обнаружение высокой частоты гинекологических изменений при малом числе активных жалоб обращает внимание на недооцененную проблему.

5. Теоретически важен вывод о том, что сама туберкулезная инфекция до начала лечения не сопровождалась выраженным нарушением исследованного кишечного профиля, тогда как основная перестройка возникала на фоне химиотерапии,

особенно режима МЛУ туберкулеза. Такой отрицательный результат ценен, поскольку разделяет возможное действие заболевания и лечения.

В ходе работы над диссертацией появились следующие вопросы:

1. Как можно объяснить,- почему у детей больных туберкулезом, обследованных до начала химиотерапии состав микробиоты был сопоставим с составом здоровых без локальной формы туберкулеза, при этом не выявлена зависимость состава кишечной микробиоты от клинической формы, распространенности, фазы процесса и наличия осложнений?
2. Почему, по Вашему мнению, у детей с туберкулезом органов дыхания, обследованных до начала химиотерапии снижение абсолютного количества основного представителя *Bifidobacterium* spp. ниже референтных значений, что соответствует дисбиозу, регистрировались в 3,5% случаев, а в группе здоровых детей – 6,5%?
3. Можно ли отделить эффект синбиотика у девочек от флуконазола и местной противовоспалительной терапии?

Следует отметить, что заданные вопросы не умаляют значимости диссертационной работы.

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 на основании выполненного автором исследования решение актуальной и важной научно-практической задачи по совершенствованию тактики ведения детей, больных туберкулезом органов дыхания с нарушением состояния кишечной и вагинальной микробиоты, путем оценки влияния противотуберкулезной химиотерапии на микробиоценоз биотопов и разработки научно-обоснованных дифференцированных подходов к профилактике и коррекции выявленных нарушений для снижения частоты

нежелательных побочных реакций и повышения эффективности лечения туберкулеза, что имеет существенное значение для медицинской науки в целом и фтизиатрии в частности.

Диссертационная работа Стерликовой Светланы Сергеевны по своей актуальности, научной новизне и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, методическому подходу, структуре и объему 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 Стерликова Светлана Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой туберкулеза
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(14.00.10 Инфекционные болезни;
14.01.16 Фтизиатрия) Шовкун Людмила Анатольевна

01.09.2026г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, дом 29. Тел. +7(863)263-44-07. Почта: lshovkun@mail.ru

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Шовкун Л.А., удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Сапронова Наталия Германовна