

Заключение диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по  
диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 5 июля 2022 г., протокол № 24

О присуждении Шороховой Виолетте Андреевне, гражданке  
Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффективность лечения больных впервые выявленным и  
ранее леченным туберкулёзом лёгких при разном состоянии микробиоты  
кишечника» по специальности 3.1.16. Фтизиатрия принята к защите 26  
апреля 2022 г. (протокол заседания № 13) диссертационным советом  
24.1.264.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Центральный научно-исследовательский  
институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ  
Минобрнауки России от 03 июня 2021 г. № 561/нк. Срок полномочий Совета  
установлен на период действия номенклатуры научных  
специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021  
г. № 118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г.,  
регистрационный № 62998).

Соискатель Шорохова Виолетта Андреевна, 7 февраля 1993 года  
рождения.

В 2016 году соискатель окончила Ивановскую государственную  
медицинскую академию по специальности «лечебное дело». В 2021г.  
окончила очную аспирантуру Центрального научно-исследовательского  
института туберкулёза, работает младшим научным сотрудником отдела  
патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Центрального научно-  
исследовательского института туберкулёза.

Диссертация выполнена в отделе фтизиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза».

Научный руководитель - доктор медицинских наук Комиссарова Оксана Геннадьевна, Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза, заместитель директора по научной и лечебной работе.

Научный консультант: кандидат медицинских наук Андреевская Софья Николаевна, Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза, отдел микробиологии, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, заведующий кафедрой;

Шовкун Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, Главный внештатный фтизиатр ЮФО, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий кафедрой - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Ярославский государственный медицинский университет, город Ярославль, в своём положительном отзыве, подписанном Челноковой Ольгой Германовной - доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии - указала, что тема диссертационной работы актуальна. Научная новизна не вызывает сомнения. Автором впервые взята для изучения проблема микробиоты кишечника у больных туберкулёзом во взаимосвязи с лечением и течением заболевания. Впервые доказано, что течение туберкулёза лёгких у впервые выявленных больных и состояние кишечной микробиоты тесно взаимосвязаны.

Впервые изучены и установлены различия в состоянии кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулёзом лёгких до начала и в процессе лечения.

Автором впервые изучены и дифференцированы энтеротипы кишечной микробиоты по преобладающему представителю микробного сообщества у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулёзом лёгких. Полученные данные являются абсолютно новыми для фтизиатрии и ранее в литературе не встречались.

**Значимость результатов диссертационного исследования для развития соответствующей отрасли науки:**

Диссертационное исследование Шороховой В.А. имеет большую научно-практическую ценность для фтизиатрии, т.к. положено начало нового направления исследований во фтизиатрии по исследованию взаимовлияния туберкулёза и микробиоты организма больного, в том числе во взаимосвязи с эффективностью лечения больных туберкулёзом и развитию побочных эффектов. Значимым научно-практическим результатом является представленный автором способ повышения эффективности лечения больных туберкулёзом с помощью коррекции кишечной микробиоты.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы:**

Рекомендуется включение разработанных алгоритмов в клинические рекомендации по лечению больных туберкулёзом органов дыхания. Целесообразно также издание кратких методических рекомендаций для ординаторов по фтизиатрии и врачей фтизиатров для активного внедрения результатов исследования.

Результаты и выводы диссертационной работы рекомендуется использовать для продолжения данного перспективного научного направления во фтизиатрии с проекцией на фтизиопедиатрию, на больных туберкулёзом с разными сопутствующими заболеваниями.

Целесообразно расширить исследования по микробиоте при латентной туберкулёзной инфекции, а также микробиоте не только кишечника, но и бронхиального дерева и других локализаций.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы замечаний нет, вопросов к соискателю нет.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Шороховой Виолетты Андреевны на тему «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулёзом лёгких при разном состоянии микробиоты кишечника», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является завершённой научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной и актуальной научно-практической задачи – повышение эффективности лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза путём применения алгоритма диагностики и коррекции нарушений кишечной микробиоты.

Диссертационное исследование Шороховой Виолетты Андреевны полностью соответствует требованиям пп.9 и 10 «Положение о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Основные положения диссертации доложены на 3 научно-практических конференциях и конгрессах. Общий объём публикаций составил 57 страниц (2,08 у.п.л.) и содержит 95% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулёзом лёгких.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. О. Г. Комиссарова, В. А. Шорохова, Р. Ю. Абдуллаев. Состояние кишечной микрофлоры при туберкулезе // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – № 3. – С. 19-29. – DOI 10.7868/S258766782103002X.
2. О.Г. Комиссарова, В.А. Шорохова, Р.Ю. Абдуллаев, В.В. Романов. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. Врач, 2021; (4): 71-76 <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-13>.
3. В. А. Шорохова. Показатели микробиоты кишечника у впервые выявленных больных туберкулезом легких до начала лечения // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № S1. – С. 35. – DOI 10.7868/S2587667819050145.
4. В. А. Шорохова. Состояние кишечной микробиоты у больных туберкулезом легких до начала специфической химиотерапии / В. А. Шорохова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № S1. – С. 90-91. – DOI 10.7868/S2587667820050441.

На автореферат диссертации Шороховой В.А. поступило 3 отзыва, все отзывы положительные:

от Визеля Александра Андреевича – доктор медицинских наук, профессор, Казанский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой;

от Пьянзовой Татьяны Владимировны - доктор медицинских наук, доцент, Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Старшиновой Анны Андреевны - доктор медицинских наук, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, кафедра факультетской терапии, профессор; начальник Управления научными исследованиями.

Авторы отзывов отмечают, что полученные автором результаты обладают высокой репрезентативностью, т.к. работа выполнена на достаточном клиническом и лабораторном материале с применением методов современной статистической обработки данных.

На основе результатов проведенного исследования автором разработаны новые подходы к своевременной диагностике и коррекции нарушений состояния кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулёзом лёгких, что позволило повысить эффективность комплексного лечения, что имеет важное значение для медицинской науки.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросов к соискателю не имеется.

Авторы отзывов полагают, что на основании анализа результатов, изложенных в автореферате можно сделать заключение, что диссертационная работа Шороховой Виолетты Андреевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулёзом лёгких, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что

подтверждается наличием публикаций у них в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии, а ведущая организация признана своими научными достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработаны** применимые в клинической практике алгоритмы ведения больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких при различных нарушениях состояния кишечной микробиоты. Алгоритмы позволяют повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких в более ранние сроки;

**предложены** оригинальные научные суждения о зависимости нарушений состояния кишечной микробиоты от клинико-лабораторных проявлений туберкулезного процесса, о развитии дисбиоза при применении противотуберкулезной химиотерапии, а также о влиянии нарушений кишечной микробиоты на эффективность лечения больных туберкулезом;

**доказаны** различия в состоянии кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких. Доказано, что у впервые выявленных больных до начала химиотерапии 1 степень дисбиоза кишечника наблюдалась в 71,8% случаев, у больных ранее леченым туберкулезом - в 44,7% ( $\chi^2=14,92$ ;  $p=0,0001$ ); дисбиоз 2 степени - в 14,1% и 43,4% случаев соответственно ( $\chi^2=20,64$ ;  $p=0,000008$ ). Доказана возможность нарушения кишечной микробиоты под влиянием самого туберкулезного процесса, поскольку с утяжелением туберкулезного процесса частота встречаемости и выраженность нарушений кишечной микробиоты нарастает. Доказано, что противотуберкулезная химиотерапия вызывает дисбиоз кишечника, о чем свидетельствовало усугубление исходного нарушения состояния кишечной микробиоты в виде нарастания частоты кишечного дисбиоза 3 степени как у больных впервые выявленным (до начала лечения -

1,8%, через 3 месяца – у 50,0%;  $\chi^2=59,88$ ;  $p=0,00\dots$ ), так и ранее леченным туберкулезом легких (15,1% и 71,7% соответственно;  $\chi^2=63,97$ ;  $p=0,00\dots$ );

**введены** новые подходы к оценке состояния кишечной микробиоты с применением понятия энтеротипов кишечной микробиоты у больных туберкулезом легких, которое позволяет охарактеризовать микробиоту кишечника по преобладающему в сообществе микроорганизму.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**  
**доказано**, что нарушение состояния кишечной микробиоты тесно связано с особенностями течения туберкулезного процесса, о чем свидетельствуют наиболее выраженные нарушения в состоянии кишечной микробиоты при распространенности туберкулезного процесса в легких на 2 и более долей (частота снижения уровня представителей нормофлоры при распространенности туберкулезного процесса в легких на 2 и более долей составила 80,0%, на 1-2 доли – 63,4% соответственно,  $\chi^2=7,09$ ;  $p=0,01$ ), при наличии бактериовыделения частота снижения уровня нормофлоры составила 75,2%, при отсутствии – 61,1% соответственно,  $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,04$ ) и туберкулезной интоксикации (при ее наличии частота снижения кишечной нормофлоры составила 80,7%, при отсутствии – 63,4%,  $\chi^2=8,04$ ;  $p=0,007$ ). Противотуберкулезная химиотерапия оказывает влияние на состояние кишечной микробиоты в виде снижения уровня представителей нормофлоры и нарастания содержания условно-патогенной и патогенной микрофлоры кишечника;

**применительно** к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) **использован** комплекс современных базовых клинических, лучевых, микробиологических и других лабораторных, а также медико-статистических методов исследования;

**изложено** доказательство того, что коррекция нарушений кишечной микробиоты за счет деконтаминации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и повышения содержания представителей нормоценоза

кишечника и, как следствие, – восстановление ее нормального функционирования позволяет повысить эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких. При применении коррекции дисбиоза кишечника у больных впервые выявленным туберкулезом легких через 2, 4 и 6 месяцев химиотерапии прекращение бактериовыделения по методу бактериологического посева регистрировали чаще по сравнению с группой контроля - 70,6% и 35,3% ( $\chi^2=24,56$ ;  $p=0,000001$ ); 82,3 и 76,4%; 100,0% и 87,5% ( $\chi^2=13,9$ ;  $p=0,0001$ ), соответственно. Закрытие полостей распада через 4 и 6 месяцев химиотерапии наблюдали у 83,3% и 50,0% ( $\chi^2=24,44$ ;  $p=0,000001$ ), а также у 100,0% и 75,0% ( $\chi^2=28,57$ ;  $p=0,00\dots$ ) больных, соответственно. При применении коррекции дисбиоза кишечника у больных ранее леченным туберкулезом легких через 2, 4 и 6 месяцев химиотерапии прекращение бактериовыделения по методу бактериологического посева регистрировали чаще по сравнению с группой контроля - 30,4% и 11,7% ( $\chi^2=11,08$ ;  $p=0,001$ ); 47,4% и 26,1% ( $\chi^2=10,38$ ;  $p=0,002$ ), 86,9% и 73,9% соответственно. Закрытие полостей распада через 4 и 6 месяцев химиотерапии отмечали в 47,4% и 37,5%, а также 63,2% и 43,8% ( $\chi^2=8,03$ ;  $p=0,002$ ) случаев соответственно;

**раскрыты** особенности изменения показателей кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких. Также раскрыты особенности изменения состояния кишечной микробиоты в процессе лечения впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких в зависимости от коррекции выявленных нарушений;

**изучена** частота развития и выраженность кишечного дисбиоза у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких до начала лечения и в процессе противотуберкулезной химиотерапии, а также изменения состояния кишечной микробиоты после применения разработанных методов коррекции;

**проведено** совершенствование алгоритмов ведения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при различных

нарушениях кишечной микробиоты во фтизиатрической клинической практике.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** способы диагностики и коррекции кишечных дисбиотических расстройств у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких, что позволяет повысить эффективность комплексного лечения;

**определены** перспективы использования разработанных алгоритмов в практике путем внедрения в работу отдела фтизиатрии, а также в программу последипломного обучения врачей-фтизиатров РФ, клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ»;

**созданы** научно-обоснованные алгоритмы ведения больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких в зависимости от состояния кишечной микробиоты;

**представлены** предложения по диагностики нарушений состояния кишечной микробиоты и методов коррекции с применением пробиотиков и антимикотических препаратов.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты** получены на достаточном количестве наблюдений с использованием сертифицированного оборудования, показаны результаты исследования в различных условиях;

**теория** построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными литературными и экспериментальными данными по теме диссертации и подтверждена результатами исследования, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины;

**идея базируется** на анализе имеющейся клинической практики лечения пациентов впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом легких, получавших химиотерапию с применением противотуберкулезных препаратов, на обобщении передового опыта исследований нарушений

кишечной микробиоты, на анализе результатов клинических и лабораторных методов исследования;

**использованы** литературные данные по диагностике и лечению нарушений кишечной микробиоты у больных туберкулезом легких, по применению различной корригирующей терапии выявленных нарушений в составе микробиоты кишечника у различных групп больных туберкулезом легких и сопоставлены с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные с использованием разработанных алгоритмов;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации, формирования выравненных по ключевым признакам подгрупп, с последующей обработкой с применением параметрической и непараметрической статистики, а также графического представления результатов.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии на всех этапах работы от выбора темы исследования, постановки и реализации его задач, до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского литературного, клинического и лабораторного материала, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 3.1.26. Фтизиатрия, медицинские науки.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Шороховой Виолетты Андреевны на тему: «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – оценка влияния химиотерапии туберкулеза на кишечную микробиоту у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких, разработка подходов к коррекции выявленных нарушений для повышения эффективности комплексного лечения туберкулеза, что имеет важное научное значение для фтизиатрии.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Шороховой В.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (редакция от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания.

На заседании 05 июля 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по повышению эффективности комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких путём применения разработанного научно-обоснованного алгоритма ведения больных с нарушениями состояния микробиоты кишечника, имеющей существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии в частности, присудить Шороховой Виолетте Андреевне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человека, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.26.

Фтизиатрия, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета 24.1.264.01,  
созданного на базу ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
доктор мед. наук, профессор,  
член-корр. РАН  
Эргешов Атаджан



Учёный секретарь диссертационного совета 24.1.264.01,  
созданного на базу ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
доктор мед. наук  
Юхименко Наталья Валентиновна

A handwritten signature in blue ink, positioned to the right of the text for the scientific secretary.

05.07.2022 г.