

У Т В Е Р Ж Д АЮ

и.о. ректора ФГБОУ ВО
«Ярославский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
профессор, член-корреспондент
Российской Академии Наук



03.06.2022 г.

ОТЗЫВ

о научно-практической значимости диссертационной работы Шороховой Виолетты Андреевны на тему: «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 - фтизиатрия

Актуальность темы.

Эффективность лечения больных туберкулезом является важным показателем, влияющим на дальнейшее развитие эпидемической ситуации, на заболеваемость, распространенность, смертность. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом также играет значимую роль в снижении инвалидизации больных туберкулезом.

Достижение излечения больного туберкулезом это сложный процесс, который зависит не только от регулярного и правильного применения противотуберкулезных препаратов. Несмотря на внедрение новых режимов и методов лечения, эффективность лечения по результатам закрытия полостей распада, даже у впервые выявленных больных, составляет в РФ не более 60%. Результаты у ранее леченых больных не превышают 20 - 30% по закрытию деструкций.

Разрабатывая новые противотуберкулезные препараты, схемы, режимы и методы их введения, исследователи прежде всего нацелены на уничтожение возбудителя и часто не учитывают сложные взаимосвязи с макроорганизмом. Состоянию микробиоты исследователи в разных областях медицины стали уделять все больше внимания. Безусловно предположение о нарушениях микробиоты у больных туберкулезом во время лечения химиопрепаратами, вероятно есть нарушения микробиоты у больных туберкулезом и до начала лечения, так как туберкулез является длительно текущим инфекционным заболеванием. Подобных исследований в литературе мало. Взаимосвязь микробиоты кишечника и эффективность лечения больных туберкулезом не изучена и представляет научный интерес. Поэтому тема диссертации В.А. Шороховой по изучению эффективности лечения больных туберкулезом при разном состоянии микробиоты кишечника актуальна для науки и практики фтизиатрии.

Кроме того, само изучение микробиоты кишечника у больных туберкулезом является актуальным вопросом, так как новые данные позволяют углубить наше представление о патогенезе и саногенезе при туберкулезе, а также реакциях организма на проводимую противотуберкулезную терапию.

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

Диссертация имеет четкую логическую структуру, подчиняется хорошо сформулированной цели и задачам исследования, выполнена на репрезентативном материале. Открытое, автором проведено проспективное, когортное исследование на базе ФГБНУ «ЦНИИТ». Для решения поставленных в работе задач обследованы пациенты в количестве 147 человек, которые были разделены на 2 группы. В первую группу включили 71-го впервые выявленного больного туберкулезом легких. Вторую группу составили 76 ранее леченных больных туберкулезом легких. Для изучения микробиоты больные разбиты были на группы с проведением исследования «случай-контроль». Всем больным проводилось современное комплексное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Для решения поставленных в работе задач применялись специальные методы исследования. Оценку состояния микробиоты кишечника проводили бактериологическим методом исследования содержимого толстого кишечника. Все исследования проводились при поступлении пациентов в стационар, через 1 неделю химиотерапии и далее через 1 и 3 месяца лечения. Выбранные автором дополнительные методы исследования для оценки микробиоты кишечника позволяют говорить о достоверности полученных данных. Данные, полученные автором систематизированы и представлены в 61 таблице, подтверждены 2 клиническими примерами. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований, обсуждены в ходе работы, на основании чего были с высокой степенью достоверности сформулированы научные положения, обоснованы выводы и практические рекомендации.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированных в диссертации В.А. Шороховой достоверны и обоснованы.

Результаты исследования доложены на 4 общероссийских научных и научно-практических конференциях. Проведена апробация работы 20.07.2021 г. на заседании отделов: фтизиатрии, дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения, хирургии, микробиологии, патоморфологии, клеточной биологии и

биохимии, иммунологии, детско- подросткового и научно-организационного отделов ФГБНУ «ЦНИИТ».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна исследования В.А. Шороховой заключается прежде всего в том, что автором впервые взята для изучения проблема микробиоты кишечника у больных туберкулезом во взаимосвязи с лечением и течением заболевания. Автору удалось доказать впервые, что течение туберкулеза легких у впервые выявленных больных и состояние кишечной микробиоты тесно взаимосвязаны.

Впервые В.А. Шороховой в проведенном исследовании установлена связь между клинико-рентгенологическими проявлениями впервые выявленного туберкулеза легких и состоянием микробиоты кишечника до начала химиотерапии. Автором было убедительно доказано, что тяжесть туберкулезного процесса у больных впервые выявленным туберкулезом легких до начала химиотерапии оказывала влияние на частоту и выраженность нарушений кишечной микробиоты. 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.

Впервые автором были изучены и установлены различия в состоянии кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких до начала и в процессе лечения. Автором было установлено, что ранее леченные больные имели более выраженные нарушения микробиоты, чем впервые выявленные больные.

Впервые были изучены и дифференцированы энтеротипы кишечной микробиоты по преобладающему представителю микробного сообщества у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких. Полученные данные являются абсолютно новыми для фтизиатрии и ранее литературе не встречались.

В.А. Шороховой установлено, что у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких усугубляются имеющиеся исходные нарушения микробиоты кишечника в процессе химиотерапии без применения методов коррекции. Данный результат является закономерным, так как известно, что антибиотикотерапия нарушает микробиоту кишечника, но автору удалось выявить взаимосвязь между состоянием микробиоты и эффективностью лечения.

Представляет научную новизну выявленный факт возможностей применения методов коррекции кишечного дисбиона для снижения частоты и выраженности нарушения состояния кишечной микробиоты, что влияет на повышение эффективности лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких в более ранние сроки.

На основании результатов исследования автором впервые построены научно-обоснованные алгоритмы диагностики и коррекции кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом, которые позволяют повысить эффективность лечения.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации.

Диссертационная работа В.А. Шороховой выполнена по плану научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в рамках темы «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).

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации.

Особое научно-практическое значение имеет представленное автором доказательство того факта, что течение туберкулеза легких у больных туберкулезом и состояние кишечной микробиоты тесно взаимосвязаны. Это открывает перспективы дальнейшего изучения состояния микробиоты кишечника как звена патогенеза туберкулеза. Автором установлено, что до начала лечения у больных туберкулезом имело место нарушение состояния кишечной микробиоты. При этом 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. Более выраженные нарушения кишечной микробиоты у ранее леченных пациентов, позволяет изучать данный фактор, влияющий на более тяжелое течение и трудности лечения данной категории больных.

Безусловную научно-практическую ценность имеет результат исследования, свидетельствующий о том, что с помощью коррекции выявленных нарушений кишечной микробиоты можно повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких.

Большую практическую ценность для фтизиатрии имеют изложенные в работе научно-обоснованные алгоритмы коррекции нарушений состояния кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких.

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

Общая характеристика работы.

Диссертация изложена хорошим научным языком с единой логической структурой. Работа написана на 183 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 2 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 55 отечественных и 56 иностранных источников. Диссертация документирована 61 таблицами, содержит 2 клинических примера, 10 рисунков, 2 алгоритма.

Оценка содержания диссертации

Диссертация А.В. Шороховой имеет классическую структуру, обладает внутренним единством, написана научным языком.

Во введении доказана актуальность проблемы, сформулирована цель исследования, поставлено 7 задач, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, кратко представлены методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, которые логически исходят из результатов диссертации. Показана степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и проведение апробации полученных результатов. Указано соответствие диссертации паспорту научной специальности 3.1.26 фтизиатрия. Отражено внедрение результатов исследования в практику и личный вклад автора в исследование и количество публикаций, а также связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации, структура диссертации.

Глава 1. Представлен обзор литературы, по исследуемой теме.

В начале автором представлены особенности эпидемиологической ситуации по туберкулезу и эффективность лечения больных туберкулезом легких в современных условиях, что показывает необходимость повысить эффективность лечения как у впервые выявленных, так и ранее леченных больных. Далее обсуждены современные представления о кишечной микробиоте в норме и патологии и состояние микробиоты кишечника при туберкулезе.

Глава 2. Посвящена материалам и методам исследования. Автором изложен дизайн исследования, дана подробная характеристика группам больных, использованным специальным методам исследования состояния кишечной микробиоты, а также методам её коррекции. Автором использованы статистические методы обработки параметрических и непараметрических данных с помощью статистических программ.

Глава 3. Содержит результаты исследования состояния кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких до начала и в процессе лечения.

Автором установлено, что в условиях современной эпидемической ситуации впервые выявленный туберкулез легких чаще протекает в виде инфильтративного туберкулеза (47,9%), с бактериовыделением (54,9%) с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (78,9%); ранее леченный туберкулез чаще протекает в виде инфильтративного (35,5%) и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (25,1%), с наличием распада легочной ткани (71,0%) и бактериовыделением (71,0%) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (79,0%).

Исследование кишечной микробиоты до начала лечения у больных впервые выявленным туберкулезом легких до начала химиотерапии установило наличие 1 степени дисбиоза кишечника наблюдалась в 71,8%, у больных ранее леченным туберкулезом - в 44,7% случаев. Дисбиоз 2 степени наблюдался соответственно в 14,1% и 43,4% случаев. Дисбиоз 3 степени в сравниваемых группах диагностировался в 8,5% и 11,9% случаев соответственно.

Выявлены изменения представителей микробиоты в исследуемых группах. У больных впервые выявленным туберкулезом легких до начала лечения бифидо-энтеротип наблюдался в 61,97%, среди ранее леченных больных в 40,79% случаев, у здоровых добровольцев в 100,0% случаев. Частота дисбалансных энтеротипов, состоящих только из представителей нормофлоры, у впервые выявленных и ранее леченных больных значимо не различалась. Дисбалансные энтеротипы, в состав которых входили условно-патогенные бактерии, встречались только у ранее леченных больных (в 6,58% случаев).

Представляет интерес выявленная корреляция дисбаланса кишечной микробиоты и тяжестью туберкулезного процесса до начала лечения. 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.

В процессе лечения нарушение состояния кишечной микробиоты усугублялось в виде нарастание частоты кишечного дисбиоза 3 степени как у

больных впервые выявленным - до начала лечения - 1,8%, через 3 месяца – у 50,0%, так и у ранее леченных больных у 15,1% и 71,7% соответственно.

Глава 4. Посвящена влиянию корригирующей терапии на состояние кишечной микробиоты и на эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких.

Для коррекции дисбиоза автором использовались ранее известные препараты, содержащие живые бактерии нормофлоры – бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, а также флуконазол для подавления грибковой флоры, что привело к восстановлению микробиоты и повышению эффективности лечения. 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 сравнения (без коррекции) - 70,6% и 35,3%; 82,3 и 76,4%; 100,0% и 87,5%. Закрытие полостей распада через 4 и 6 месяцев химиотерапии наблюдали соответственно у 83,3% и 50,0%, а также у 100,0% и 75,0%. 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 сравнения (без коррекции) - 30,4% и 11,7%; 47,4% и 26,1%, 86,9% и 73,9% соответственно. Закрытие полостей распада через 4 и 6 месяцев химиотерапии отмечали соответственно в 47,4% и 37,5%, а также 63,2% и 43,8% случаев.

Таким образом, при коррекции состояния микробиоты у больных туберкулезом наблюдались лучше результаты лечения, чем у больных без коррекции.

В заключении кратко отражены этапы и результаты исследования.

Выводы логически вытекают из результатов работы и соответствуют поставленной цели и задачам.

Практические рекомендации лаконичны, суть их сводится к выявлению и коррекции изменений микробиоты кишечника для повышения эффективности лечения.

Личный вклад автора не вызывает сомнений. Автор принимал участие в выборе темы исследования, постановке цели и задач, проведении самого исследования, обсуждения результатов работы и выводов. Автором лично написаны статьи и подготовлены доклады. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

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».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Рекомендуется более широкое внедрение результатов работы. Учитывая выявленное важное значение диагностики, мониторинга и коррекции кишечной микробиоты для повышения эффективности лечения больных как впервые выявленных больных, так и ранее леченных, рекомендуется включение разработанных алгоритмов в клинические рекомендации по лечению больных туберкулезом 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 туберкулезом с разными сопутствующими заболеваниями, исследование корреляции состояния микробиоты и нежелательных явлений химиотерапии, возможности их профилактики. Целесообразно расширить исследования по микробиоте при латентной туберкулезной инфекции, а также микробиоте не только кишечника, но и бронхиального дерева и других локализаций.

Автореферат имеет классическую структуру, кратко отражает содержание работы. Замечаний по автореферату нет.

По теме диссертации автором опубликовано 5 печатных работ, 2 из них в журналах, рецензируемых ВАК.

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 законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение важной и актуальной научно-практической задачи фтизиатрии - повышение эффективности лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза путём применения алгоритма диагностики и коррекции нарушений кишечной микробиоты. Диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п. 9,10 “Положения о присуждении

ученых степеней” (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. №842) в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Шорохова Виолетта Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на диссертацию Шороховой Виолетты Андреевны на тему: «Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 – фтизиатрия, обсужден и утвержден на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО « Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, протокол № 18 от 03.06.2022 года.

Отзыв подготовила

Заведующая кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Челнокова О.Г.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852)484138.
E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,
доктора медицинских наук, доцента
Ольги Германовны Челноковой заверяю



Потапов М.П.

Ученый Секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852) 30-56-41
E-mail rector@ysmu.ru