

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Комиссаровой Оксаны Геннадьевны на диссертацию Холодова Артёма Андреевича «Прогнозирование и коррекция диспептического синдрома у больных туберкулезом при проведении противотуберкулезной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время ситуация по туберкулезу во всех регионах мира остается напряженной. В 2022 году по данным Всемирной организации здравоохранения заболеваемость туберкулезом составила 10,6 млн человек, в то время как в 2021 году заболеваемость туберкулезом составляла 10,3 млн человек. Во всем мире в 2022 году диагноз туберкулеза был впервые установлен у 7,5 млн человек, что на 16 % больше уровня 2021 года и на 28% - 2020 года. В 2022 году общее число смертей от туберкулеза составило 1,3 млн человек, из них у больных с ВИЧ-инфекцией - 167 000. В России заболеваемость туберкулезом в 2022 году составила 31,1 на 100 тыс. населения. В 2022 году смертность составила 3,8 на 100 тыс. населения.

В настоящее время основными факторами, препятствующими достижению глобальных целей по ликвидации туберкулеза, являются распространение лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя и туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Сочетание указанных факторов приводит к пролонгированию сроков лечения и повышает риски формирования нежелательных лекарственных явлений, снижающих приверженность пациентов к терапии. Длительный прием противотуберкулезных препаратов часто ассоциирован с развитием гастроинтестинальных реакций и формированием дисбиоза в кишечнике, что обуславливает формирование мальабсорбции. Кроме того, кишечная микробиота принимает активное участие в формировании адаптивного иммунитета. Представленные проблемы могут оказывать влияние на эффективность лечения пациентов. На сегодняшний день установлена взаимосвязь состояния микробиоты кишечника с развитием и течением различных заболеваний у человека, при этом пробиотическая терапия активно используется в составе комплексного лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний различных органов. В литературе отсутствуют данные об особенностях микробиоты на различных стадиях течения туберкулезного процесса, ее взаимосвязи с уровнем иммунологической клеточной супрессии и у пациентов с туберкулезом и сочетанной ВИЧ-инфекцией. Существует потребность в изучении функциональных характеристик пула бактерий, составляющих облигатную микрофлору, и разработке новых терапевтических подходов профилактики и коррекции диспепсии для повышения качества жизни и эффективности лечения пациентов в условиях высокой распространенности

ВИЧ-инфекции и туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Кроме того, в настоящее время недостаточно инструментов прогнозирования диспептического синдрома у больных туберкулезом, приводящих к возможности отбора групп риска по снижению приверженности к лечению туберкулеза, формированию дисбактериоза и синдрома мальабсорбции. На сегодняшний день имеется необходимость в разработке способа прогнозирования при помощи современных методов для возможности быстрого, удобного и высокочувствительного прогнозирования развития диспептического синдрома на этапе первичного осмотра пациента. Таким образом, диссертационное исследование А.А. Холодова своевременно и актуально.

Личный вклад автора в получение научных результатов

Диссертация выполнена автором самостоятельно от планирования исследования, постановки цели и задач до анализа полученных данных, оценки результатов, подведения итогов, формулировки выводов и создания рекомендаций. Микробиологические исследования проводились при поддержке сотрудников кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КемГМУ.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 17 международных, национальных, межрегиональных и областных конференциях и форумах, в том числе на IX ежегодной научной конференции, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2021); межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: вызовы и пути решения» (Кемерово, 2021); международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2021); II международной научно-практической конференции «Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2021); XI Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактической медицины» (Москва, 2021), X юбилейной всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (Новосибирск, 2022), межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием «Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика» (Кемерово, 2022), Всероссийской конференции с международным участием «Коморбидность: междисциплинарный подход» (Барнаул, 2022), III Дальневосточном международном медицинском конгрессе (Хабаровск, 2022), обучающем семинаре для врачей-фтизиатров «Побочные эффекты противотуберкулезной терапии: профилактика и коррекция» (Кемерово, 2022), VII Всероссийской научно-практической конференции «Молодежь в борьбе с ВИЧ/СПИДом и другими социально-значимыми инфекционными заболеваниями, посвященной Десятилетию науки и технологий в Российской

Федерации (Челябинск, 2022), Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Молодежная наука в теории и практике фтизиатрии и инфекционных заболеваний» в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и современные инфекции: новые вызовы и перспективы» посвященная памяти академика РАМН М.И. Перельмана (Москва, 2022), I Международном конгрессе «Новейшие достижения в области медицины, здравоохранения и здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2022), XII съезде фтизиатров России (Грозный, 2023) и др.

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 8 публикаций в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

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

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации обеспечена репрезентативностью объема данных, полученных в результате расчетов, а так же значительного объема статистической информации. Методы, которые использовал автор адекватны цели и задачам диссертационного исследования. Выводы обоснованы и так же соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации вытекают из выводов, они последовательны, логичны и могут быть использованы в практической деятельности.

Научная новизна исследования диссертационной работы заключается в том, что впервые изучена частота развития и структура диспептического синдрома у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекцией на стационарном этапе лечения. Определены факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов с туберкулезом, создана прогностическая модель, основанная на методе бинарной логистической регрессии, позволяющая рассчитать риск развития диспептического синдрома у больных туберкулезом, проведена оценка состояния микробиоты кишечника больных туберкулезом до и в процессе приема ПТП.

Установлена взаимосвязь между степенью дисбиотических изменений в кишечном биотопе больных туберкулезом и развитием симптомов кишечной диспепсии, которая заключалась в увеличении частоты встречаемости диареи и метеоризма у больных с III степенью микрoэкологических нарушений. Впервые проведена комплексная оценка клинико-микробиологических результатов применения пробиотической терапии у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в условиях высокой распространённости ВИЧ-инфекции. Установлено снижение титров условно-патогенной микробиоты, более быстрое купирование интоксикационного, диспептического, цитолитического синдрома, повышение концентрации гемоглобина.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенных исследований разработана компьютерная программа прогнозирования развития диспептического синдрома, не требующая рутинных лабораторных методов исследования, благодаря скорости работы которой определить прогноз возможно на этапе первичного приема пациента. В работе показаны положительные результаты применения пробиотической терапии в купировании диспептического, интоксикационного синдромов у пациентов, улучшение клинико-биохимических показателей, что делает возможным расширение использования пробиотиков в работе противотуберкулезных учреждений.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу территориальных органов практического здравоохранения ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой», ГБУЗ «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Прокопьевский противотуберкулезный диспансер». Результаты внедрения подтверждены следующими актами внедрения: «Метод прогнозирования развития диспептического синдрома» (2022), «Программа ЭВМ для прогнозирования диспептического синдрома» (2022), утвержденными ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой», ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер», ГКУЗ КО «Прокопьевский противотуберкулезный диспансер». Полученные результаты диссертационного исследования используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий на циклах повышения квалификации врачей-фтизиатров на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России в разделе «Лечение туберкулеза», «Побочные явления противотуберкулезной терапии». По материалам диссертационного исследования изданы методические рекомендации для врачей «Диспептический синдром в практике врача-фтизиатра» (Кемерово, 2022), утвержденные Министерством здравоохранения Кузбасса. Организован и проведен обучающий семинар для врачей (Приказ Минздрава Кузбасса №331 от 07.03.2023 г.).

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также 3 приложений. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 12 рисунками. Библиография содержит 176 наименований, в том числе 95 зарубежных.

Содержание работы

Диссертация изложена хорошим литературным языком, стиль изложения доказательный. Диссертация является завершенным научным исследованием в котором решены все поставленные задачи.

Во **введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов. Подробно описаны методология и методы исследования.

В **первой главе** представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, который содержит анализ современных данных по теме исследования и детальный анализ вопросов эффективности лечения больных туберкулезом, факторов ее определяющих, характеристики кишечного микробиоценоза здорового человека, пациентов с туберкулезом и с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, вопросов структуры, частоты встречаемости и характера диспептического синдрома у пациентов. Также обзор литературы содержит анализ эффективности купирования дисбиоза у пациентов с туберкулезом при помощи пробиотической терапии. Сведения, представленные автором, основаны на анализе 176 источников и достаточны для всестороннего рассмотрения сути разрабатываемой проблемы. Содержание обзора литературы позволяет обосновать актуальность темы исследования, подводит к логической формулировке его целей и задач.

Вторая глава «Материал и методы исследования» содержит подробное описание многоуровневого дизайна исследования. Исследование проводилось на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра в период с 2020 по 2022 гг. На первом этапе проведено ретроспективное исследование, включившее 194 взрослых пациента с туберкулезом для оценки частоты возникновения и структуры гастроинтестинальных реакций у пациентов в процессе противотуберкулезной терапии, выявления факторов риска развития диспепсии у них, создания прогностической модели. На 2-ом этапе (n=90) оценивали изначальное состояние микробиоценоза кишечного биотопа у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания до начала терапии и без клинических проявлений диспептического синдрома, а также изменения микробиоты кишечника под воздействием противотуберкулезной терапии по МЛУ/ШЛУ режимам. На 2-м этапе также определены особенности микробиоценоза кишечника у больных ТБ/ВИЧ. Третий этап включил оценку клинических (n=83) и микробиологических (n=30) результатов применения КППТ у больных туберкулезом легких и МЛУ/ШЛУ ТБ.

Статистический анализ проведен с использованием современных методов медицинской статистики, подробное описание которых содержится в данной главе.

В **Главе 3** автор представил ретроспективное исследование, включавшее изучение факторов риска и разработку прогнозирования развития диспептического синдрома у пациентов с туберкулезом, отмечена характеристика и частота развития диспептического синдрома у данных пациентов. В качестве факторов риска предложены курение и синдром

зависимости от алкоголя, прием терапии по МЛУ/ШЛУ режимам, ВИЧ-инфекция, низкая приверженность к АРТ, умеренный иммунодефицит. На основании выявленных факторов, автором предложен и внедрен в практику электронный калькулятор прогноза развития диспептического синдрома с чувствительностью 80,2% для ВИЧ-инфицированных пациентов и 79,9% для пациентов без ВИЧ-инфекции, со специфичностью модели 86,7%.

Четвертая глава включила оценку изначального состояния микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом и его динамические изменения под воздействием противотуберкулезной терапии по лекарственно-устойчивым режимам. Автором показаны изначальные сдвиги в микробиоценозе кишечника у больных туберкулезом в виде снижения концентрации облигатных и увеличения концентрации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Установлено, что ПТТ по МЛУ/ШЛУ приводила к еще более выраженным изменениям их титров. Также показано, что микробиоценоз больных ТБ/ВИЧ характеризовался увеличением содержания грибов, а также большим разнообразием его представителей.

Пятая глава посвящена изучению результатов применения комплексной пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом и МЛУ/ШЛУ возбудителя. Показано, что выраженность дисбиотических изменений связана с проявлениями кишечной диспепсии, а именно с развитием диареи и метеоризма. Показано, что применение пробиотикотерапии у больных туберкулезом оказывало положительный клинический и микробиологический эффект не только относительно диспептического синдрома, но и интоксикационного. Микробиологический эффект заключался в улучшении состояния микробиоценоза кишечника со снижением доли III и II степени дисбиотических нарушений. Динамика микробиологических показателей показана на примере клинических наблюдений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике противотуберкулезных учреждений в виде использования разработанного электронного калькулятора прогноза диспептического синдрома. Также заслуживают широкого внедрения предлагаемые Холодовым А.А. алгоритмы диагностики и купирования микробиологических нарушений и диспептического синдрома. Полученные автором данные могут быть использованы в учебном процессе кафедр фтизиатрии медицинских ВУЗов.

Заключение содержит анализ проведенного исследования, имеется корректное сопоставление полученных данных с отечественными и зарубежными данными литературы. Выводы и практические рекомендации обоснованы, логичны и вытекают из результатов проведенного исследования.

Автореферат диссертации в сжатой форме представляет основные результаты проведенного исследования, оформлен в соответствии с

требованиями.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Холодова Артёма Андреевича «Прогнозирование и коррекция диспептического синдрома у больных туберкулезом при проведении противотуберкулезной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена научная задача прогнозирования, раннего выявления и коррекции диспептического синдрома у больных туберкулезом за счет научно обоснованного комплекса мероприятий по прогнозированию его развития, коррекции диспепсии и дисбиоза путем применения пробиотической терапии, что имеет существенное практическое и научное значение для медицины.

Диссертационная работа Холодова Артёма Андреевича соответствует критериям, установленным в п. 9 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Холодов Артём Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук, доцент

Комиссарова Оксана Геннадьевна



«14» 06 2024г.

Почтовый адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
e-mail oksana.komissarova.72@mail.ru
телефон +7 (903) 118-48-18

Подпись официального оппонента заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ»
к.п.н



Н.В. Золотова