

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Филинук Ольги Владимировны 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 исследования сомнений не вызывает. В настоящее время существует устойчивая тенденция к уменьшению заболеваемости и смертности от туберкулеза в Российской Федерации, однако есть факторы, усложняющие достижение цели по его полной ликвидации, к которым относится ВИЧ-инфекция и увеличение в структуре контингентов доли пациентов с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Наличие устойчивости возбудителя приводит к необходимости удлинения сроков лечения и увеличению количества назначаемых препаратов, что ассоциировано со снижением приверженности пациентов к терапии и увеличением рисков развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Ведущее место при лечении больных туберкулезом занимают нежелательные явления в виде диспептических реакций, частота возникновения которых может достигать 70%. Жалобы на диспептический синдром всегда ассоциированы с развитием дисбактериоза кишечника и функциональным дефицитом желудочно-кишечного тракта, что может сказываться на эффективности лечения больного. Диспептический синдром при противотуберкулезной терапии зачастую недооценивается пациентами за счет длительного, хронического его течения и развития толерантности.

Важное место в ведении любого пациента занимает профилактика

Важное место в ведении любого пациента занимает профилактика развития осложнений лекарственной терапии. Прогнозирование и ранее выявление нежелательных явлений у пациента дает возможность применять профилактические меры для предупреждения их развития. В настоящее время разработано много вариантов прогнозирования развития нежелательных явлений у больных туберкулезом, однако методов прицельного прогноза развития диспептического синдрома в настоящий момент нет.

Существует множество лекарственных препаратов для купирования симптомов диспепсии, однако в последнее время растет интерес научной общественности к применению биологических препаратов (пре-, про-, симбиотиков), эффективность которых доказана при многих инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Однако информации о влиянии пробиотической терапии на эффективность лечения пациентов с туберкулезом в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции и лекарственно-устойчивых форм недостаточно. Существует потребность в изучении функциональных характеристик пула бактерий, составляющих облигатную микрофлору, и разработке новых терапевтических подходов коррекции диспепсии у больных туберкулезом.

Таким образом, диссертационное исследование Холодова Артёма Андреевича «Прогнозирование и коррекция диспептического синдрома у больных туберкулезом при проведении противотуберкулезной терапии» актуально, своевременно и практически значимо.

Диссертационная работа состоит из 140 страниц машинописного текста, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав, отражающих результаты собственных исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, трех приложений. Иллюстративный материал в виде 19 таблиц и 12 рисунков облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Обзор литературы подготовлен на основе изучения 176 источников,

включая 95 зарубежных. Написан четко с полным владением автором проблемы, обзор определяет спорные или неизученные вопросы, которые явились основанием для формулировки цели и задач данного исследования.

В первой части литературного обзора рассматривается проблема эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя, а также факторы, определяющие ее. Таким образом, первая часть обзора демонстрирует мультифакторность определения понятия эффективности лечения туберкулеза. Спектр факторов, ее определяющих, простирается от индивидуальных психосоциальных характеристик пациента до наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. При этом основными факторами снижения эффективности лечения остаются ВИЧ-инфекция и МЛУ/ШЛУ ТБ.

Следующий подраздел обзора литературы посвящен характеристике облигатной микробиоты кишечника человека. Подведен итог, что у человека при развитии дисбиотических изменений на фоне разнообразных этиологических факторов ввиду снижения качественно-количественного состава представителей облигатной микробиоты кишечника наблюдается не только развитие гастроинтестинального синдрома, нарушение пищеварительной функции кишечника, но и снижение иммунного ответа.

Отдельный подраздел в обзоре литературы посвящен особенностям диспептического синдрома и микробиоты кишечника больных туберкулезом. А.А. Холодов при анализе литературы сделал заключение, что остается неясным вопрос о влиянии дисбиотических изменений на формирование гастроинтестинальных реакций у больных туберкулезом в условиях высокой распространенности МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции. Также подмечено, что существует потребность в разработке прогностической модели, направленной на прицельный скрининг развития диспепсии у больных туберкулезом.

Следующий подраздел включал обзор влияния ВИЧ-инфекции на течение диспептического синдрома у пациентов с туберкулезом. Установлено, что данные исследования носят ограниченный характер и не затрагивают особенности гастроинтестинальных нарушений при ко-инфекции ТБ/ВИЧ в

условиях высокой распространенности МЛУ /ШЛУ МБТ.

В обзоре литературы так же рассматриваются вопросы коррекции дисбиоза у пациентов с туберкулезом при помощи пробиотической терапии. Остается неясным вопрос эффективности ее у больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, а также у пациентов с МЛУ ТБ, в схемы лечения которых входят резервные перепараты.

Наличие неполных данных об особенностях течения, способах прогнозирования и коррекции диспептического синдрома при помощи пробиотических композиций, недостаточность исследований по изучению особенностей микробиоты у пациентов с ТБ/ВИЧ определяет актуальность, практическую значимость и научную новизну проведенного А.А. Холодовым исследования, включающего выявление факторов риска и прогностических факторов развития диспепсии, разработку программы для его прогнозирования, изучение особенностей микробиоты кишечника больных до и в процессе противотуберкулезной терапии, эффективность применения у пациентов комплексной пробиотической терапии.

Цель исследования, сформулированная автором как прогнозирование и коррекция диспептического синдрома у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в процессе противотуберкулезной терапии, дает полное представление об идее исследования.

Задачи исследования вытекают из поставленной цели. Вначале, автор проводит изучение частоты, структуры и клиники диспептического синдрома у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию. Затем, автор выявляет факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов. Следующая задача заключается в разработке способа прогнозирования его развития. В решении четвертой задачи автор оценивает состояние микробиоты кишечника у больных туберкулезом до и в процессе противотуберкулезной терапии. Еще одна задача, поставленная диссертантом, приводит к оценке клинических и микробиологических результатов применения комплексной пробиотической терапии у больных туберкулезом с

МЛУ/ШЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекцией. Все задачи, поставленные автором полностью разрешены и нашли свое отражение в выводах.

Во 2-й главе представлена характеристика материала и описание методов исследования. Работа имеет комплексный дизайн и представлена исследованием с включением 367 больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Первый этап носил ретроспективный характер и включил 194 взрослых пациента с ТБ в процессе лечения. Пациенты разделены на 2 группы: 106 чел. с диспептическим синдромом (1-я группа) и 88 чел. без него (2-я группа). Задачей этапа явилась оценка частоты встречаемости диспептического синдрома и его структуры у больных, а также создание прогностической модели развития диспепсии у пациентов с ТБ.

Второй этап носил проспективный характер и включил 60 пациентов, разделённых на группы: I (n=30) до старта специфического противотуберкулезного лечения, II (n=30) в процессе специфической противотуберкулезной терапии. Задачей этапа была оценка изначального состояния микробиоценоза кишечника у больных ТБ, а также оценка его изменений под влиянием противотуберкулезной терапии.

Третий этап включал оценку клинических и микробиологических результатов применения пробиотикотерапии у больных ТБ и МЛУ/ШЛУ возбудителя. В этап включили группы: 6-ую (n=28), 7-ую (n=25) и 8-ую (n=30). Блок-схемы дизайна проведенных исследований удачно иллюстрируют данные разделы.

Глава 3 диссертации, отражающая результаты собственных исследований автора, посвящена факторам риска и способу прогнозирования развития диспептического синдрома у больных туберкулезом. Детально рассмотрены вопросы частоты (54,6%), структуры (кишечная преобладала над желудочной) диспепсии у пациентов на стационарном этапе лечения. Выявлены факторы риска ее развития в виде социальных (курение и синдром зависимости от алкоголя) и медицинских (прием терапии по МЛУ/ШЛУ режимам, ВИЧ-инфекция, низкая приверженность к АРТ, умеренный

иммунодефицит). С помощью метода бинарной логистической регрессии создана прогностическая модель риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом на основании 5-ти факторов риска с хорошими показателями чувствительности и специфичности. Модель позволяет применять 2 градации при их комплексной оценке: низкий риск, высокий риск. Для облегчения использования способа в медицинских организациях противотуберкулезной службы разработан электронный калькулятор прогноза развития диспептического синдрома. В главе приводятся 2 клинических наблюдения с применением представленного калькулятора на практике.

В 4 главе диссертации автор представляет оценку состояния микробиоценоза кишечника больных туберкулезом. Автором показаны изначальные сдвиги в микробиоценозе кишечника у больных туберкулезом до назначения терапии в виде снижения концентрации облигатных и увеличения концентрации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Назначение ПТП по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии усугубляла дисбиоз за счет угнетения лактобактерий и фекальных энтерококков и активного размножения грибов, грамположительных и отрицательных условно-патогенных бактерий.

Показано, что микробный пейзаж в кишечнике пациентов ТБ/ВИЧ характеризовался снижением количественного содержания облигатных микроорганизмов. Микрофлора кишечника у пациентов с ВИЧ инфекцией характеризовалась увеличением содержания грибов рода *Candida*, а также большим разнообразием его представителей.

В 5-ой главе речь идет о результатах применения комплексной пробиотической терапии у пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции. Автором установлено, 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. Клинический результат заключался как в ускорении купирования симптомов диспепсии и укорочении длительности интоксикационного синдрома, так и в купировании синдрома цитолиза.

Микробиологический эффект заключался в улучшении состояния микробиоценоза кишечника со снижением доли III и II степени дисбиотических нарушений. Приведенные в главе клинические примеры демонстрируют положительную клинико-микробиологическую динамику при использовании пробиотической терапии у пациента с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ. Возможность применения КПТ совместно с препаратами, влияющими на моторику ЖКТ позволяет продлить безрецидивный период после перенесенного клинически выраженного диспептического синдрома.

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно.

В заключении подводятся общие итоги работы, оно полностью отражает суть диссертации, обеспечивает понимание важности новых знаний, полученных на каждом этапе исследования и перспективы их дальнейшего использования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы. Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. На разных этапах в исследование включены 367 пациентов. Такая репрезентативная выборка вместе с корректным статистическим анализом результатов позволили получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, они отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки и анализа данных, дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами и применимы для использования в реальной клинической практике.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Автором впервые изучена частота развития и структура диспептического синдрома у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекцией на стационарном этапе лечения.

Впервые 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 до начала приема противотуберкулезных препаратов.

Впервые проведена оценка состояния микробиоты кишечника больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, ВИЧ-инфекцией до лечения и в процессе противотуберкулезной терапии.

Впервые 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 результате которой установлено снижение титров условно-патогенной микробиоты, более быстрое купирование интоксикационного, диспептического, цитолитического синдрома, повышение

концентрации гемоглобина.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Значимость полученных А.А. Холодовым результатов очевидна и заключается в выявлении факторов риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом, разработке электронного калькулятора прогноза его развития у пациентов для раннего принятия клинических решений по ведению пациента на этапе первичного его приема. А.А. Холодовым обоснована эффективность применения пробиотической терапии у пациентов ТБ/ВИЧ и МЛУ/ШЛУ МБТ как в купировании диспептического синдрома, так и в ускорении купирования симптомов туберкулеза.

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.).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут быть использованы в учреждениях противотуберкулезной службы в клинической практике врача-фтизиатра участкового (прогнозирование развития диспепсии) и врача-фтизиатра стационара (прогнозирование развития диспепсии, пробиотическая коррекция дисбиоза у пациентов). Полученные автором данные могут быть использованы в учебном процессе кафедр фтизиатрии медицинских ВУЗов в преподавании модуля «Лечение туберкулеза».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формулировании цели и задач, определении объема и методов исследований, проведения сбора и обработки клинического материала, создании электронных баз данных, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 14 научных работах, 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. Материалы диссертации широко апробированы и представлены на 17 международных и отечественных конференциях и конгрессах.

Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

В целом, диссертация А.А. Холодова оценивается положительно. Замечаний нет. Необходимо отметить достоинства оформления диссертационной работы в ясности описания групп наблюдения согласно задачам исследования и формулировки выводов, а также практическую направленность в виде создания электронного калькулятора прогноза развития диспептического синдрома на основании имеющихся у пациента факторов риска с целью его профилактирования.

Заключение

Диссертационная работа 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 завершенной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение научной задачи прогнозирования, раннего выявления и коррекции диспептического синдрома у больных туберкулезом, что имеет существенное научное и практическое значение для медицины.

Диссертационная работа Холодова Артёма Андреевича соответствует требованиям 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:

Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Филинюк Ольга Владимировна

«1» 06 2024г.

почтовый адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
filinyuk.olga@yandex.ru

