

УТВЕРЖДАЮ

Проректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский  
государственный медико-стоматологический  
университет имени А. И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, доктор медицинских наук,  
профессор



Н.И. Крихели

«13» октября 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кулыгиной Юлии Александровны «Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни**

#### Актуальность исследования

Интерес мировой науки к изучению микробиома человека в настоящее время очень высок. Роль синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, как одного из вариантов нарушения микробиоты, широко изучается в патогенезе многих заболеваний внутренних органов, а его распространенность в общей популяции по разным оценкам находится в диапазоне от 2 % до 25 %. Состояние микробиоты отражается на проницаемости эпителиального барьера, что способствует транслокации

(пенетрации) микроорганизмов и продуктов микробного происхождения из просвета кишечника в слой слизи и кишечный эпителий. Этот процесс приводит к активации иммунных клеток и продукции цитокинов с последующим развитием хронического воспаления различной степени выраженности. Для диагностики СИБР в мировой практике широко используют дыхательные водородные тесты с использованием глюкозы или лактулозы. Клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СИБР в тонкой кишке очень схожи. Зачастую присоединение СИБР ведет к усилению выраженности клинических проявлений как органических, так и функциональных заболеваний кишечника, что может привести к неадекватной тактике ведения пациентов.

Многочисленными исследованиями задокументированы различия в составе микробиоты кишечника между больными ВЗК и здоровыми людьми, особенно в отношении микробного разнообразия и относительного обилия конкретных бактериальных таксонов. В литературе описаны как экспансия потенциальных патогенов, так и глобальные изменения состава.

Это диктует необходимость проведения исследований, направленных на оценку частоты СИБР при заболеваниях кишечника (органических и функциональных), выявление предикторов данного состояния и определение особенностей клинической картины.

В связи с изложенным выше представляется актуальным диссертационное исследование Кулыгиной Ю.А., изучавшей СИБР в тонком кишечнике при ВЗК и СРК.

Работа соответствует шифру специальности 3.1.18 Внутренние болезни, поскольку посвящена изучению клинических проявлений патологии внутренних органов – кишечника с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований. А её

результаты направлены на совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов, в частности органической и функциональной патологии кишечника, а также на оптимизацию лечебно-профилактических мероприятий в отношении возникновения или обострения такого рода заболеваний.

### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов**

В работе показано, что СИБР в тонкой кишке встречается при органических и функциональных заболеваниях кишечника. Частота СИБР при ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона) выше, чем при СРК, независимо от варианта его течения.

Автором было установлено, что СИБР в тонкой кишке проявляется схожей клинической картиной, как при органических, так и при функциональных заболеваниях кишечника и характеризуется большей частотой и выраженностью не только гастроинтестинальных, но и общих симптомов.

Впервые продемонстрирована убедительная связь между наличием СИБР у больных язвенным колитом и болезнью Крона с особенностями их клинических характеристик, и прежде всего с более тяжёлым течением данных заболеваний. Так, при болезни Крона выявлена связь с более высоким уровнем активности, непрерывным вариантом течения, максимальной эндоскопической активностью, стенозирующим и/или пенетрирующим фенотипами и большей протяженностью поражения толстой кишки. При язвенном колите СИБР чаще присоединяется при наличии трофологического дефицита, применении в лечении кортикостероидов, а также более выраженных изменениях со стороны периферической крови: включая развитие анемического синдрома, появление лейкопении, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного протеина.

В проспективном фрагменте исследования был продемонстрирован положительный эффект применения невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин-α) у больных ВЗК с наличием СИБР, проявляющийся уменьшением выраженности и частоты астеноневротических проявлений (слабости, раздражительности) и гастроинтестинальных симптомов, что сопровождалось улучшением показателей качества жизни и не требовало эскалации терапии основного заболевания.

Впервые при анализе микробиоты кишечника у больных, страдающих болезнью Крона, было показано снижение бактерий типов Firmicutes и Bifidobacterium и увеличение ряда представителей типа Proteobacteria (родов Klebsiella и OUT Enterobacteriaceae) при наличии СИБР в тонкой кишке. Анализ кишечной микробиоты осуществлялся с помощью выделения геномной ДНК из фекалий с последующим секвенированием 16S ампликанов – одним из самых современных методов верификации микробиоты.

Достоверность полученных данных была достигнута за счет грамотного планирования исследования с учетом всестороннего анализа литературы, четкой формулировки цели и задач, продуманного дизайна, соответствующего критериям одномоментного когортного исследования с элементами проспективного. Объем выборки – 152 больных с ВЗК и 100 пациентов с СРК – достаточен для решения поставленных задач. В работе применялись современные, информативные, надежные лабораторные и инструментальные методы исследования, которые подробно описаны в диссертации. Диагноз заболеваний кишечника устанавливался на основании международных и отечественных клинических рекомендаций: Российской гастроэнтерологической ассоциации, Римских критериев III и IV пересмотра. Выраженность гастроинтестинальных и общих симптомов оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы в интервале от 1 до 10 баллов. Для диагностики СИБР в тонкой кишке использовался неинвазивный метод с высокой чувствительностью и специфичностью – водородный дыхательный

тест. Показатели качества жизни оценивались с помощью опросников специфичных для больных воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника, соответственно IBDQ и IBS-QOL, и общего опросника SF-36.

Все изложенное позволяет считать полученные Ю.А. Кулыгиной результаты новыми, ценными и достоверными.

### **Обоснованность научных положений и выводов**

Положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют цели исследования и поставленным задачам, и отражают как содержание работы, так и полученные в ходе её выполнения результаты. Объём выборки пациентов, составивших материал исследования, также вполне адекватен поставленным задачам и позволяет получить объективные и достоверные данные в ходе выполнения работы. Грамотно составлен дизайн исследования и четко сформулированы критерии включения и исключения пациентов на всех его этапах.

Полученные результаты интерпретированы с учетом современных данных литературы. Показана высокая частота СИБР в тонкой кишке у больных с воспалительными (48%) и функциональными (32%) заболеваниями кишечника. Продемонстрирована большая частота встречаемости как общих (слабость, плаксивость), так и гастроинтестинальных (метеоризм, флатуленция) симптомов при присоединении СИБР к основному заболеванию.

Полученные результаты обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Исходно определена правильность (нормальность) распределения полученных данных. Применены непараметрические методы, корреляционный, регрессионный унивариантный и многофакторный виды анализов. Указаны уровни статистической значимости полученных данных, приведены доверительные интервалы.

Выводы, сделанные автором, понятно сформулированы, соответствуют цели и задачам исследования, и логично вытекают из результатов, полученных в ходе статистического анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных. Практические рекомендации отражают суть проделанной работы и также основаны на материалах диссертации.

Основные результаты диссертационной работы представлены на всероссийских и межрегиональных конференциях в виде докладов.

### **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Результаты диссертации Кулыгиной Ю.А. имеют несомненное научное значение. Полученные результаты исследования представлены в виде 18 научных работ, включая 15 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук. В том числе 14 статей опубликованы в журналах категории К1; 11 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Для практического здравоохранения автором предложены рекомендации по ведению больных с органическими и функциональными заболеваниями кишечника, представляющие интерес для врачей терапевтического звена. В частности, определены клинические и лабораторные маркеры необходимости обследования больных ВЗК и пациентов с функциональными заболеваниями кишечника на наличие СИБР.

Результаты диссертационной работы автора могут быть использованы в учебном процессе высших медицинских учебных заведений, а также в практическом здравоохранении на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи больным с ВЗК и СРК.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Автором было выявлено, что СИБР имеет сходную общую и гастроинтестинальную симптоматику у больных как с органической, так и функциональной патологией кишечника, чаще встречается при обострениях заболеваний, сопровождается более выраженными изменениями лабораторных показателей и приводит к значимому снижению качества жизни пациентов. Поэтому при наличии симптомов общего (снижение массы тела, слабость, плаксивость) и гастроинтестинального (вздутие и флатуленция) характера автор рекомендует проводить водородный дыхательный тест для исключения избыточного бактериального роста в тонкой кишке, поскольку выявление данного синдрома требует назначения дополнительной терапии, отличной от обычного лечения при заболеваниях кишечника. Другими показаниями к проведению обследования на наличие СИБР в тонкой кишке являются выявление у больных ВЗК анемии, лейкопении, повышения скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка, а также наличие у них стеатоза печени. Для лечения СИБР в тонкой кишке рекомендуется проведения курса рифаксими́на-α в дозировке не менее 800 мг в сутки в течение 14 дней.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

В целом работа заслуживает положительной оценки. Недостатков принципиального характера в содержании, основных положениях и выводах не выявлено.

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Какова была переносимость курса антибактериальной терапии синдрома избыточного бактериального роста у больных воспалительными заболеваниями кишечника? Были ли зафиксированы нежелательные явления?

2. Требуют ли специальной коррекции выявленные в ходе работы изменения состава микробиома у пациентов с болезнью Крона?

### Аргументированное заключение

Таким образом, диссертационная работа Кулыгиной Юлии Александровны на тему: «Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Осипенко Марины Федоровны, является законченным квалифицированным научным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для внутренних болезней, в виде оценки распространенности, выявления факторов риска и особенностей течения синдрома избыточного бактериального роста у больных воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника.

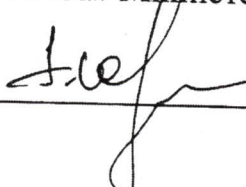
Актуальность, достаточный объем и качество проведенных исследований, научная новизна и научно-практическая значимость полученных результатов, обоснованность сформулированных выводов позволяют заключить, что диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени кандидата наук, соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни и отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, перечисленным в Положении «О присуждении ученых степеней», утвержденном Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, а её автор, Кулыгина Ю.А., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (Медицинские науки).



Материалы диссертационного исследования и отзыв о научно-практической ценности диссертации Кулыгиной Юлии Александровны «Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника» обсуждены, одобрены и утверждены на расширенном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ имени А. И. Евдокимова Минздрава России 10 октября 2023 г., протокол № 3

Отзыв составил:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Георгий Леонидович Юренев

Подпись доктора медицинских наук, профессора Г. Л. Юренева заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ имени А. И. Евдокимова Минздрава России, Доктор медицинских наук, профессор



Юрий Александрович Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Тел: 8 (495) 609-67-00; электронная почта: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)

Официальный сайт: <https://www.msmsu.ru/>

«13» октября 2023 г.