

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, член –корреспондента РАН, профессора,
заведующего кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ
ВО ОмГМУ Минздрава России Ливзан Марии Анатольевны,
на диссертационную работу Кулыгиной Юлии Александровны на тему:
«Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных и
функциональных заболеваниях кишечника», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. -
Внутренние болезни (медицинские науки)**

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участие микробиома человека в развитии различной патологии внутренних органов широко обсуждается. Трудно назвать систему или орган человеческого организма, при патологии которого не были бы обнаружены ассоциации с изменениями состава, соотношения, количества микроорганизмов. Механизмы, взаимодействие и взаимовлияние микробиоты в контексте разных патологических процессов широко изучаются в различных аспектах. На сегодняшний день известно, что кишечник человека населен огромным количеством микроорганизмов, совокупный геном которых по числу генов в 13 раз превышает таковой организма-хозяина. Большинство микроорганизмов относятся к четырем основным типам: Bacteroidota, Firmicutes, Actinobacteriota и Proteobacteria. Синдром избыточного бактериального роста является одним из вариантов нарушения микробиоты кишечника, под которым понимают – клиническое расстройство, при котором симптомы, клинические признаки и/или лабораторные отклонения обусловлены изменениями в количестве бактерий или в составе бактериальной популяции в тонкой кишке. Недавний североамериканский консенсус (2017 г.) по дыхательным тестам и желудочно-кишечным расстройствам рекомендовал новый порог в $>10^3$ КОЕ/мл колиформ на свежей аспиратной культуре для диагностики синдрома избыточного бактериального роста.

Избыточная бактериальная нагрузка тонкой кишки, определяющая развитие синдрома избыточного бактериального роста, формируется преимущественно грамотрицательными аэробами и анаэробами, среди которых обнаруживается повышение численности представителей типа Proteobacteria (в 4,31 раза), уменьшение доли бактерий типа Firmicutes (в 1,64 раза), снижение микробного α -разнообразия.

Многочисленные данные последних лет указывают на то, что модуляция кишечной микробиоты является одним из ключевых факторов патогенеза различных заболеваний и, прежде всего, заболеваний кишечника принципиально различного генеза – и воспалительного и функционального. Есть предположения, что определенные изменения микробиоты кишечника могут быть предикторами развития заболевания и характера его течения, а также ответа на лечебные воздействия.

Симптомы синдрома избыточного бактериального роста зачастую маскируются под симптомы фоновых или коморбидных заболеваний, что существенно затрудняет диагностику и создает почву для терапевтических ошибок. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника не всегда легко определить, является ли диарея, вздутие и абдоминальные боли следствием проявления активности самого заболевания или проявлением синдрома избыточного бактериального роста.

Актуальными являются исследовательские работы, направленные на изучения синдрома избыточного бактериального роста и выявления предикторов формирования данного состояния среди больных с патологией внутренних органов, что делает работу Кулыгиной Юлии Александровны актуальной.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Представляемые к защите результаты диссертационного исследования вне сомнения оригинальны и заслуживают всестороннего внимания. Работа выполнена

автором, о чем свидетельствует подробное и тщательное изложение всех разделов работы. Аналитически глубоко изложен обзор литературы, описан дизайн, материалы и методы исследования. Сформулированы конкретно цель и 5 задач. Цель исследования касается изучения распространенности и факторов риска синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника для уточнения тактики ведения больных. Задачи исследования включали изучение частоты данного синдрома при органических и функциональных заболеваниях кишечника, особенностей клинического течения сочетанной коморбидной патологии, определение предикторов присоединения данного синдрома к болезням кишечника, изучение показателей качества жизни у больных воспалительными заболеваниями кишечника и синдрома раздраженного кишечника в зависимости от наличия или отсутствия синдрома избыточного бактериального роста, анализ особенностей микробиоты при болезни Крона в зависимости от наличия данного синдрома и эффективность терапии рифаксимином.

Автором исследования был рассчитан объем выборки: в исследование включено 252 больных (152 больных воспалительными заболеваниями кишечника и 100 больных синдромом раздраженного кишечника).

Методы, использованные в исследовании, достаточно информативны, чтобы опираться на их результаты при решении цели и задач. Диагностика заболеваний кишечника осуществлялась согласно Российским и международным критериям, что тщательно описано в работе. В настоящее время альтернативу бактериологическим исследованиям составляют непрямые методы дифференциации микроорганизмов, в частности, основанные на изучении метаболитов микрофлоры. Наиболее используемыми являются водородные дыхательные тесты с глюкозой или лактулозой. Преимущества теста с лактулозой включают: неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от теста с глюкозой, который позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника); хорошая корреляция между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью

выделения водорода легкими; четкое отграничение метаболической активности бактерий, что и было применено в работе. Больные с положительным водородным дыхательным тестом расценивались согласно существующим рекомендациям как больные имеющие синдром избыточного бактериального роста.

Анализ микробиоты проводился с помощью определения mRNA в кале, что является наиболее диагностически значимым методом верификации микроорганизмов в настоящее время.

Клиническое обследование больных проводилось с помощью опроса с оценкой гастроинтестинальных и общих симптомов. Оценивались анамнестические параметры, особенности течения заболевания, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. В работе проанализированы основные клинические проявления, ассоциированные с наличием синдрома избыточного бактериального роста, при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника.

Оценка показателей качества жизни проводилась с помощью общего опросника (SF-36) и специализированных (IBDQ - больным воспалительными заболеваниями кишечника и QOL-IBS - больным синдромом раздраженного кишечника).

Методы статистической обработки полученных результатов позволяют сделать выводы. Все статистические расчёты проводились в программах: Statistical Package for Social Sciences (SPSS 23.0) и Rstudio. Мощность выборки рассчитывалась при помощи специальной формулы, согласно которой количество больных включенных в исследование достаточно для формулирования полученных выводов и положений, выносимых на защиту. Распределения данных испытывалось на согласие с законом нормального распределения. Так как закон распределения исследуемых непрерывных показателей отличался от нормального, межгрупповое сравнение производилось непараметрическими критериями. Достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95% и выше. Для выявления предикторов проводился однофакторный и многофакторный регрессионный анализ.

Практические рекомендации основаны на интерпретации полученных данных, понятно и подробно изложены в тексте.

Сформулированные автором три положения, выносимые на защиту, вытекают из полученных результатов, соответствуют ключевым выводам (7) и отражают позицию автора в изучаемом вопросе.

Все вышесказанное в совокупности обеспечивает обоснованность и доказательность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании современного диагностического метода (водородного дыхательного теста) установлена большая распространенность синдрома избыточного бактериального роста у больных воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению с больными синдромом раздраженного кишечника.

По результатам многофакторного регрессионного анализа у больных воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника наличие синдрома избыточного бактериального роста ассоциировано с наличием флатуленции, у больных воспалительными заболеваниями кишечника с наличием плаксивости, снижением массы тела в течение 1 месяца до исследования, с наличием увеличения ИМТ на 1 кг/м^2 . Факторами риска наличия синдрома избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника являются непрерывное течение, увеличение активности на 1 степень, максимальная эндоскопическая активность, среднетяжелая атака, пенетрирующий фенотип при болезни Крона, при язвенном колите - увеличение протяженности поражения толстой кишки на 1 степень.

Наличие избыточного бактериального роста у больных воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника ассоциировано с наличием стеатоза печени. У больных воспалительными заболеваниями

кишечника выявлена ассоциация наличия синдрома избыточного бактериального роста с анемией, лейкопенией, повышением скорости оседания эритроцитов и повышением С – реактивного протеина.

Впервые у больных болезнью Крона и синдромом раздраженного кишечника с диареей установлено, что частота синдрома избыточного бактериального роста выше при назначении препаратов, замедляющих моторику.

Автором продемонстрировано, что наличие синдрома избыточного бактериального роста и у больных воспалительными заболеваниями кишечника и у больных синдромом раздраженного кишечника ассоциировано со снижением показателей качества жизни. В работе продемонстрирован положительный эффект применения рифаксимины для коррекции синдрома избыточного бактериального роста, что приводило и к улучшению показателей качества жизни.

Интереснейший результат получен в отношении характера изменений микробиоты. Так впервые продемонстрировано, что при болезни Крона с поражением тонкой кишки наличие синдрома избыточного бактериального роста ассоциировано с таксономическим сдвигом микробиома кишечника, характеризующимся снижением Firmicutes и Bifidobacterium и увеличением некоторых представителей Proteobacteria.

Результаты, полученные автором, подробно анализируются по отношению к имеющимся данным других исследователей. Некоторые результаты оригинальны, новы и вызывают особый интерес. Это касается таксономических сдвигов микробиома кишечника при болезни Крона, особенностей клинической картины, напоминающей обострение основного процесса, большей частоты применения препаратов, влияющих на моторику кишки и повышенной частотой стеатоза печени.

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в гастроэнтерологических отделениях г. Новосибирска, что подтверждает востребованность и достоверность результатов исследования.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

И ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТИ В ЦЕЛОМ

Диссертационная работа написана традиционно и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты исследования, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстрированного материала и приложений. Объем диссертации - 191 страница. Работа написана в основном грамотно, приведено достаточное количество таблиц, современно и наглядно оформлены рисунки. Список литературы включает 197 источников литературы, современной и представляющей исторический интерес.

Диссертационная работа Кулыгиной Ю.А. посвящена изучению клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, биохимических, микробиологических методов исследований. Результаты исследования позволяют совершенствовать и оптимизировать диагностику, дифференциальную диагностику и лечебные мероприятия. Все это полностью соответствует шифру научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертационного исследования, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на городских, региональных, российских и международных конференциях.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

Результаты исследования представлены в 18 работах, где отражены все основные результаты, 15 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при

Министерстве образования и науки Российской Федерации, 11 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus.

КОНКРЕТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Автор исследования определенно рекомендует больным с заболеваниями кишечника при возникновении или усилении гастроинтестинальных (флатуленция и вздутие) и общих (снижение массы тела, слабость и плаксивость) симптомов, а также больным язвенным колитом и болезнью Крона при выявлении анемии, лейкопении, повышения СОЭ и С-реактивного протеина, наличии стеатоза печени, длительном приеме кортикостероидов, проводить обследование на наличие синдрома избыточного бактериального роста, делая акцент на неинвазивные методики. В случае выявления избыточного бактериального роста, рекомендуется проводить его коррекцию рифаксиминем в дозе не менее 800 мг/сут в течение не менее 14 дней.

Результаты диссертационного исследования конкретны, абсолютно понятны и выполнимы, поэтому они внедрены в практическую работу бюджетных лечебных учреждений Министерства здравоохранения Новосибирской области, используются в учебном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Имеются редкие стилистические неточности изложения материала, не снижающие ценности проведенного исследования и не влияющие на его качество.

Вопросы для дискуссии:

1. С чем связана большая частота встречаемости синдрома избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника по сравнению с синдромом раздраженного кишечника?

2. Чем Вы объясните большую частоту встречаемости стеатоза печени у больных воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника при наличии сопутствующего избыточного бактериального роста в тонкой кишке?

3. С какими сложностями Вы встретились при проведении дыхательного теста?

АРГУМЕНТИРОВАННОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ О СООТВЕТСТВИИ ДИССЕРТАЦИИ

Таким образом, диссертационная работа Кулыгиной Юлии Александровны «Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Осипенко М.Ф. по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей существенное научно-практическое и медицинское значение – оптимизация подходов к диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника через выявление сопутствующего синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, меняющего клинические и лабораторные показатели течения основного заболевания и предлагающего конкретные лечебные мероприятия.

Диссертационная работа Кулыгиной Юлии Александровны по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор

Ливзан

Подпись *Ливзан М. А.*
 заверяю _____
 Начальник управления кадров
 В.И. Луговой



Ливзан Мария Анатольевна

«17» 10 2023 г.

Сведения об оппоненте: Ливзан Мария Анатольевна, доктор медицинских наук (14.03.02 – «патологическая анатомия», 14.01.04 – «внутренние болезни»), член – корреспондент РАН, профессор (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской

Федерации), заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина 12: Телефон: 8(9812)957-001. Адрес электронной почты: rector@omsk-osma.ru).