

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ) Сабельниковой Елены 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 избранной темы исследования**

Проблема сочетанного поражения внутренних органов активно изучается с разных позиций. Очевидно, что присоединение других заболеваний к уже имеющимся влияет на течение, клинические проявления, тяжесть и отражается на подходах к терапии. Одной из таких проблем является синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который может присоединиться к различным заболеваниям внутренних органов, включая органические и функциональные заболевания кишечника. В современном представлении синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке представляет собой клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений. Как правило, синдром избыточного бактериального роста является вторичным состоянием, но, являясь по сути микробиологическим феноменом, часто сам выступает в качестве начального этапа формирования многих заболеваний или же усугубляет течение основного патологического процесса. Клинические проявления синдрома избыточного бактериального роста неспецифичны, могут полностью

отсутствовать или маскироваться под различные заболевания желудочно-кишечного тракта. При этом, как правило, отсутствует прямая зависимость между клиническими проявлениями и степенью дисбиотических изменений.

В настоящее время большое внимание уделяется вкладу синдрома избыточного бактериального роста в клиническую картину органических и функциональных заболеваний кишечника, а также признается его роль в генезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, диарею, абдоминальную боль и потерю веса.

Таким образом, изучение влияния избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение воспалительных заболеваний кишечника и синдром раздраженного кишечника, а также качество жизни больных и тактику их лечения является актуальным и своевременным.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представляемые к защите результаты Кулыгиной Юлии Александровны являются подлинными, оригинальными, полученными лично автором. Цель и задачи исследования ясны, сформулированы корректно, грамотно. Дизайн исследования представлен в виде схемы, которая подробно описана в тексте диссертации и автореферата. Определены критерии включения /исключения в исследование, использованы российские и международные рекомендации в отношении диагностики язвенного колита, болезни Крона и синдрома раздраженного кишечника. Определен объем выборки (152 больных воспалительными заболеваниями кишечника и 100 больных синдромом раздраженного кишечника), позволяющий добиться желаемого уровня статистической значимости.

Все используемые в работе лабораторные и инструментальные методы исследования являются современными и подробно описаны в тексте диссертации.

Оценка жалоб проводилась методом опроса с применением активной детализации и оценкой выраженности симптомов по визуальной аналоговой шкале, показатели качества жизни оценивались с помощью современных специализированных опросников (SF-36, а также IBDQ- у больных воспалительными заболеваниями кишечника и QOL-IBS – у больных с синдромом раздраженного кишечника), состав микробиоты у больных с болезнью Крона определялся методом выделения геномной ДНК из фекалий с последующим секвенированием 16S ампликанов.

Статистическая обработка данных, применяемая в работе, адекватна поставленным задачам и проведена на высоком методическом уровне. Учитывая неравномерность исследуемых непрерывных показателей, межгрупповое сравнение производилось непараметрическими критериями. С помощью однофакторной и многофакторной логистической регрессии выявлялись факторы риска и параметры, ассоциированные с синдромом избыточного бактериального роста.

Практические рекомендации основаны на интерпретации полученных данных, понятно и подробно изложены в тексте. Автор рекомендует больным с органическими и функциональными заболеваниями кишечника при возникновении или усилении гастроинтестинальных (флатуленции, вздутия) и общих симптомов (снижения массы тела, слабости, плаксивости) проводить обследование на наличие синдрома избыточного бактериального роста, и в случае его обнаружения использовать невсасывающиеся антибиотики (рифаксимин- $\alpha$ ).

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

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

## Достоверность и новизна полученных автором результатов

Новизна и оригинальность исследовательской работы Кулыгиной Юлии Александровны заключается в том, что автор обнаружил статистически значимую высокую частоту встречаемости синдрома избыточного бактериального роста как среди больных воспалительными заболеваниями кишечника, так и среди больных синдромом раздраженного кишечника.

В работе доказано, что присоединение синдрома избыточного бактериального роста у больных органическими и функциональными заболеваниями кишечника сопровождается появлением или усилением имеющихся гастроинтестинальных и общих симптомов, что дополнительно снижает качество жизни больных.

В своей работе Юлия Александровна Кулыгина впервые показала, что синдром избыточного бактериального роста встречается чаще при обострении воспалительных заболеваний кишечника и сопровождается более выраженными изменениями лабораторных показателей, характеризующими активность и протяженность воспалительного процесса.

Впервые показано, что синдром избыточного бактериального роста ассоциирован с большей частотой стеатоза печени при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника.

Автор продемонстрировал положительный эффект применения невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин-α) у больных воспалительными заболеваниями кишечника с наличием синдрома избыточного бактериального роста, проявляющийся уменьшением частоты и выраженности симптомов и сопровождающийся улучшением показателей качества жизни.

Кулыгина Юлия Александровна впервые с помощью современных методов исследования (16S секвенирования с последующей биоинформатической обработкой данных) продемонстрировала особенности таксономического состава микробиоты у больных болезнью Крона в зависимости от наличия или отсутствия синдрома избыточного бактериального роста.

## **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Значимость результатов исследования Кулыгиной Ю.А. подтверждается приобретением новых лечебно-диагностических возможностей в клинической практике больных с органическими и функциональными заболеваниями кишечника, имеющих синдром избыточного бактериального роста.

Выявленная коморбидность оказывает влияние на клинические проявления заболевания, которые при воспалительных заболеваниях кишечника могут маскировать обострение воспалительного процесса и заставляют рассматривать возможность эскалации терапии для купирования атаки. Обнаруженные специфичные симптомы данной коморбидности (флатуленция, вздутие, диарея, а также плаксивость и слабость) в совокупности с обнаружением выраженных сдвигов в составе микрофлоры (снижение Firmicutes и Bifidobacterium и увеличение некоторых представителей Proteobacteria - рода Klebsiella и OUT Enterobacteriaceae), являются свидетельством активного участия микробиома в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

Безусловной практической значимостью работы является зафиксированная ассоциация между наличием синдрома избыточного бактериального роста и тяжестью течения заболевания у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Автором наглядно продемонстрировано, что более высокий уровень активности, непрерывное течение, выраженная эндоскопическая активность, стенозирующий и/или пенетрирующий фенотип при болезни Крона, большая протяженность поражения толстой кишки при язвенном колите, а также более выраженные изменения со стороны крови (анемия, лейкопения, повышение СОЭ и С-реактивного белка) являются факторами риска развития синдрома избыточного бактериального роста, который можно купировать назначением курса внутрипросветного антибактериального препарата рифаксими́на-α.

Сформулированные практические рекомендации направлены на улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам, страдающими

воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника. Важным моментом является доказанная целесообразность проведения теста на избыточный бактериальный рост у больных с органическими и функциональными заболеваниями кишечника и его своевременная терапевтическая коррекция с целью улучшения качества жизни данной категории больных.

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

Результаты исследования опубликованы в 18 научных работах: 15 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 14 статей в журналах категории K1; 11 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus. В опубликованных работах отражены все основные результаты исследования.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом**

Диссертация состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстрированного материала и приложений. Объем диссертации составляет 191 страницу машинописного текста. Работа написана грамотным литературным языком, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков, наглядно демонстрирующих результаты собственных исследований.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава содержит анализ современной отечественной и зарубежной литературы, отражающий состояние проблемы изучения синдрома избыточного бактериального роста у больных воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника. В литературном обзоре использовано 197 источников (157 - зарубежных), большинство которых (70%) опубликовано за последние 5 лет. Глава читается легко, с большим интересом и полностью раскрывает суть последующей работы автора.

Во второй главе диссертации подробно и четко отражены основные этапы и дизайн исследования, критерии включения/исключения, способы формирования исследуемых выборок, дана подробная клиническая характеристика изучаемых групп, подробно разъяснены использованные методики исследования, отражены методы статистической обработки материала.

В третьей главе представлены собственные результаты по выявлению частоты синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с органическими и функциональными заболеваниями кишечника, оценке их качества жизни, факторы риска развития данного синдрома и динамика клинических проявлений после предложенного медикаментозного лечения.

В главе «Обсуждение результатов исследования» произведено сопоставление собственных результатов с мировыми данными, а в заключении кратко подводятся итоги проделанной научной работы.

Выводы логично вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют положениям, выносимым на защиту. В конце диссертации представлены практические рекомендации, основанные на полученных результатах.

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

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования 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.

Хотелось бы задать некоторые вопросы для поддержания научной дискуссии, которые носят, исключительно, уточняющий характер:

1. Через какой промежуток времени после лечения синдрома избыточного бактериального роста проводился водородный дыхательный тест для оценки эффективности лечения?
2. Следует ли полностью исключить прием лоперамида у больных с синдромом раздраженного кишечника, учитывая его влияние на развитие избыточного бактериального роста у данных пациентов?

### **Заключение**

Диссертация Кулыгиной Юлии Александровны «Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Осипенко М.Ф. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится

решение актуальной научной задачи - усовершенствование лечения пациентов с воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника, ассоциированными с синдромом избыточного бактериального роста, имеющей существенное значение для специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Диссертационная работа Кулыгиной Юлии Александровны по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов полностью соответствует пункту 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (в редакции от 18.03.2023 № 415), 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:

Заместитель директора по научной работе

ГБУЗ МКНЦ имени А.С.Логинова ДЗМ,

доктор медицинских наук



Сабельникова Елена Анатольевна

« 19 » октября 2023 г.

Сведения: Сабельникова Елена Анатольевна, доктор медицинских наук (14.01.05 – внутренние болезни) заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6. Телефон: +7(925) 051-47-61 Адрес электронной почты: e.sabelnikova@mknc.ru)

Подпись Сабельниковой Е.А. заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

к.м.н.

Косачева Татьяна Александровна

« 19 » октября 2023 г.

