

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Лоранской Ирины Дмитриевны на диссертационную работу Ковалевой Александры Леонидовны «Роль нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Актуальность темы исследования

Функциональные заболевания органов пищеварения являются одной из наиболее актуальных проблем в гастроэнтерологии в связи высокой распространенностью у лиц преимущественно молодого возраста, снижением качества жизни пациентов и их трудоспособности, частыми неудачами терапии.

Все это определяет высокую социально-экономическую значимость изучения оптимальной тактики ведения больных с данной патологией.

Патогенез синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсии (ФД) недостаточно изучен. В качестве потенциальных звеньев в настоящее время рассматривают нарушение строения и функции слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), к причинам которого относятся нарушение состава кишечной микробиоты, особенности рациона питания, стресс, перенесенные острые пищевые инфекции и полиморфизм генов, отвечающих за синтез компонентов барьера.

В связи с этим принципиально важным является изучение роли нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии, что позволит расширить наши представления о данной патологии и повысить эффективность лечебных мероприятий.

До сих пор в отечественной литературе данная проблема обсуждается недостаточно, отсутствуют научные исследования роли дефекта эпителиального барьера слизистой желудочно-кишечного тракта в генезе

СРК и ФД, которые уже давно мы называем функциональными расстройствами условно.

Таким образом диссертационная работа Ковалевой А.Л., посвященная оценке нарушения кишечной проницаемости и микробиоты в формировании клинической симптоматики синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии, а также поиску адекватной терапии данных расстройств, несомненно является актуальной и своевременной.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Ковалевой А.Л. выполнена с использованием современных методических подходов и статистического анализа. Работа включает в себя достаточный объем материала для подтверждения достоверности научных положений и выводов, изложенных в диссертации. Всего диссертантом было отобрано 219 пациентов с сочетанием СРК с диареей и ФД, далее 60 человек были включены в исследование. Основные положения, сформулированные в работе, базируются на исследовании 60 пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) и ФД и 20 здоровых лиц, выступающих в качестве группы сравнения.

Дизайн исследования четко соответствует цели и задачам исследования и включает сбор жалоб, физикальное и инструментальное обследование пациентов, оценку состояния здоровья и выраженности жалоб, лабораторно-инструментальные исследования. Диагноз пациентам был установлен на основании рекомендаций Римского консенсуса IV пересмотра (2016).

Диссертантом тщательно проанализированы жалобы больных, причины их возникновения. Для оценки выраженности жалоб и качества жизни применялся опросник "7x7", SF-36 и GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Лабораторные исследования включали анализ кала для оценки кишечной микробиоты (метод секвенирования бактериальной 16S рРНК) и уровня короткоцепочечных жирных кислот, анализ крови для определения

уровня сывороточного зонулина - неинвазивного маркера повышенной проницаемости эпителиального барьера. Проведена эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с взятием биопсии и оценкой в биоптатах степени выраженности воспалительного процесса в тонкой и толстой кишке, уровня MUC-2 и белков, связывающих жирные кислоты.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0, что позволяло обеспечить объективную и достоверную оценку результатов исследования.

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и соответствуют результатам исследования, что обеспечено достаточной выборкой пациентов, высоким методическим уровнем и корректным использованием методов статистической обработки полученных результатов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

На основании проведенной исследовательской работы Ковалевой А.Л. сделано 7 выводов, которые основаны на большом экспериментальном материале, полностью отражают результаты работы и соответствуют поставленным в исследовании задачам.

В данном диссертационном исследовании впервые на российской популяции одновременно были изучены состояние слизисто-эпителиального барьера и состава кишечной микробиоты и ее метаболитов у пациентов с СРК-Д и ФД и здоровых лиц, а также определен вклад изменений состояния эпителиального барьера слизистой оболочки и микробного разнообразия в формирование симптомов и их интенсивность.

Автором установлено, что наличие неспецифического воспаления слизистой оболочки тонкой и толстой кишки (являющейся субэпителиальным уровнем слизисто-эпителиального барьера) и повышение содержания белков, связывающих жирные кислоты (являющихся частью эпителиального уровня слизисто-эпителиального барьера) ассоциировано с

выраженностью жалоб у больных СРК-Д и ФД. По результатам проведенного исследования получены также данные о корреляции изменения состава кишечной микробиоты с выраженностью жалоб и качеством жизни больных СРК-Д и ФД, а также уровнем белков, связывающих жирные кислоты, в слизистой оболочке тонкой кишки, и показателями, отражающими метаболическую функцию микробиоты (короткоцепочечные жирные кислоты).

Диссертантом выполнена сравнительная оценка эффективности применения стандартной терапии и терапии с включением в схему лечения препарата, обладающего способностью к восстановлению целостности слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта.

Полученные в ходе работы результаты безусловно имеют важное фундаментальное значения для понимания патогенеза развития функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, расширяют имеющиеся представления о роли и значении микробиоты человека и проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная значимость диссертационной работы Ковалевой А.Л. обоснована новыми данными относительно потенциального звена патогенеза СРК-Д и ФД – нарушения состояния слизисто-эпителиального барьера ЖКТ и состава кишечной микробиоты.

Автором проанализирована эффективность применения препарата, влияющего на слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ, и проведено сравнение эффективности лечения регуляторами моторики, монотерапии препаратом, восстанавливающим кишечную проницаемость, и комбинации двух указанных групп препаратов.

Сформулированы практические рекомендации по лечению СРК-Д и ФД с включением в схему лечения препарата, влияющего на слизисто-эпителиальный барьер желудочно-кишечного тракта.

Полученные в ходе выполнения работы результаты безусловно имеют важное фундаментальное значения для понимания патогенеза развития функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, расширяют имеющиеся представления о роли и значении микробиоты человека и проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология;

формуле специальности: внутренние болезни - область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов; области исследований согласно пунктам 1, 2, 4, 5.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Материалы по теме диссертации отражены в печатных работах, в том числе в 2 научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статье в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иной публикации по результатам исследования (обзорная статья).

Результаты работы достаточно полно доложены на научно-практических мероприятиях всероссийского уровня.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Ковалевой А.Л. построена по традиционному плану, изложена на 166 машинописного страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих материалы и методы, результатов и

их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 147 источников. Диссертация имеет заверченный характер, содержит 32 рисунка и 33 таблицы.

Актуальность, степень разработанности темы исследования, цели и задачи работы, научная новизна результатов исследования описаны во введении. В обзоре литературы представленные современные данные российской и зарубежной литературы полностью освещают современное состояние проблемы. Материалы и методы изложены подробно, их описание позволяет повторить приведенные методики другими исследователями. Статистические методы использованы грамотно.

Описание результатов экспериментов выполнено детально, достоверность результатов подтверждена в ряде независимых экспериментов. После результатов собственных исследований приведены два клинических примера, каждый из которых очень подробно проанализирован, что очень украшает диссертационную работу. Результаты обобщены в выводах. Как результаты диссертационного исследования, так и положения, выносимые на защиту, обоснованы и достоверны, а дизайн исследования логичен и последователен.

Смысловая часть работы не вызывает никаких сомнений в ее высоком качестве.

Соответствия содержания автореферата основным положениям работы

Автореферат полностью отражает основные результаты диссертационного исследования Ковалевой А.Л. и соответствует требованиям к объему и форме.

Замечания

Принципиальных недостатков и замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет.

При оценке диссертационного исследования Ковалевой А.С. возник ряд вопросов:

1. Почему не оценивали тучные клетки в слизистой оболочке кишечника наряду с лимфоцитами и эозинофилами?

2. Где определяли клеточные элементы - интраэпителиально или в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника?

3. Проводилось ли рутинное гистологическое исследование биоптатов?

Имеется также ряд замечаний и пожеланий:

1. Первая практическая рекомендация по сути является констатацией общеизвестных фактов и не отражает существа работы.

2. Вторая рекомендация болле напоминает вывод и не несет смысловой нагрузки как рекомендация.

Однако данные замечания не умаляют значимости диссертационной работы Ковалевой А.С. и не влияют на ее положительную оценку.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Описание проведенного исследования хорошо оформлено. Диссертация имеет четкую структуру, текст построен грамотно.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ковалевой Александры Леонидовны на тему «Роль нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на актуальную тему, и полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней

в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Ковалева Александра Леонидовна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(шифр научной специальности
14.01.04 Внутренние болезни)
профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии
декан терапевтического факультета
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных



Лоранская Ирина Дмитриевна

Место работы: ФГБОУ ДПО РМАНПО
Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1
Тел.: +7(499)2522104, e-mail: rmapo@rmapo.ru

Личную подпись д.м.н. профессора Лоранской И.Д. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

« 3 » Июль 2022