

ОТЗЫВ

Буеверова Алексея Олеговича, доктора медицинских наук, профессора кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (3.1.30. Гастроэнтерология и диетология) на автореферат диссертации Ивашкина Константина Владимировича «Сравнительный анализ клинического течения и эффективности терапии у пациентов с синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации при циррозе печени» представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Бактериальная инфекция, вызывающая развитие сепсиса или синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), значительно утяжеляет течение. Так, по данным диссертационного исследования у 52 % пациентов с циррозом развивается лихорадка в сочетании с бактериальной инфекцией. Среди основных причин инфекционного процесса выделяют: воспаление дыхательных путей (пневмония; 48,8%); бактериальное инфицирование асцитической жидкости (синдром избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации; 35,6%); развитие генерализованного воспаления (сепсис; 6,8%); инфекционное воспаление почек (пиелонефрит; 4,4%), а также постинфекционные абсцессы мягких тканей (4,4%). Изменения микробиоты тонкой и толстой кишки у пациентов с циррозом печени, преобладание патогенной и условно-патогенной флоры приводит к тяжелым последствиям для иммунной системы и барьерных свойств слизистых оболочек. Иммунные нарушения, длительные и частые периоды нахождения в стационаре и взаимодействие с внутрибольничной инфекцией, проведение инвазивных процедур, антибактериальная терапия значительно повышают у пациентов с циррозом риск возникновения синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации. На этом фоне в сочетании с проникновением бактериальной флоры и токсинов в порталный и системный кровоток зачастую развивается системный воспалительный процесс, что потенциально сопряжено с развитием сепсиса, перитонита, энцефалопатии, гепаторенального синдрома и других тяжелых осложнений у этой группы пациентов.

Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленной проблемы. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, логично вытекают из полученных автором экспериментальных и аналитических данных. Проанализирован большой объем клинико-лабораторного материала. Автором использовались разноплановые и современные исследовательские методики, при этом выбор их соответствовал цели и задачам, сформулированным (клинические критерии MELD и IAC; определение концентрации IL-1, IL-6 и TNF α в сыворотке крови иммуноферментным анализом; определение бактериальной ДНК в асцитической жидкости при помощи ПЦР; определение СИБР с использованием водородного дыхательного теста; оценка функции поджелудочной железы с определением фекальной панкреатической эластазы-1 иммуноферментным методом; оценка структурно-функциональных параметров миокарда с помощью ЭХО-КГ с использованием тканевого доплеровского исследования; определением в крови и асцитической жидкости мозгового натрийуретического пептида В-типа, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Полученные результаты статистически обработаны согласно требованиям действующей нормативной документации, был применен адекватный цели и задачам исследования статистический инструментарий.

Особое внимание заслуживает изучение синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в данной работе, которые незаслуженно мало описаны в отечественной литературе. Автор уделил большое внимание изучению этих синдромов. В работе показано, что бактериальная транслокация сопровождается почти у всех пациентов с циррозом печени эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). Синдром избыточного бактериального роста клинически манифестирует лихорадкой (44,4%), нарушением стула (44,4%), болью в животе (55,5%) и парезом кишечника (77,7%). Абдоминальная боль при циррозе печени выступает индикатором бактериальной транслокации, а нарушения стула и угнетение кишечной перистальтики – следствием синдрома избыточного бактериального роста.

В данном диссертационном исследовании изучена взаимосвязь цирроза печени с патологией со стороны других органов и систем. Так автором наглядно доказано, что цирроз печени различной этиологии не оказывает значимого влияния на структурно-функциональное состояние поджелудочной железы, а также не способствует развитию хронической сердечной недостаточности. Одним из первых на российской популяции автор описал роль тяжести

заболевания как основного прогностического критерия летального исхода, определяющегося клиническими показателями, влияющими на жизненный прогноз при циррозе печени как по отдельности, так и в совокупности, а также одним из первых сформулировал и описал независимые факторы ухудшения жизненного прогноза, такие как развитие сепсиса, нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической бактериальной транслокации, повышение креатинина, снижение натрия, тяжесть течения и стадия заболевания.

В работе показано, что риск развития лихорадки у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh в среднем выше в два раза по сравнению с пациентами, имеющими цирроз печени класса В по Child-Pugh. Кроме того, доказано, что у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh, алкогольной этиологией цирроза печени, с наличием печеночной энцефалопатии 2–3 степени и с резистентным асцитом риск возникновения эпизода лихорадки возрастает в 2 раза, 2,2 раза, 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно.

Доказано достоверное ($p=0,028$) снижение содержания моноцитов в периферической крови у пациентов группы с лихорадкой. Моноциты служат составной частью клеток иннатов иммунной системы и обнаруженный факт можно расценить как свидетельство снижения иммунного потенциала у больных с циррозом печени и лихорадкой.

В исследовании сформулированы независимые факторы риска развития лихорадки инфекционной природы, а именно: алкогольная этиология ЦП ($p=0,015$), низкий уровень альбумина ($p=0,009$), низкий уровень холинэстеразы ($p=0,031$) и повышенный уровень билирубина ($p=0,035$). Кроме этого, были описаны независимые факторы риска развития лихорадки неустановленной этиологии, а именно: резистентный асцит ($p=0,025$), низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Одним из важных показателей данной работы является изучение лихорадки. Нормализация температуры, как индикатор успешного лечения инфекции, служит отправной точкой для последующего улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности печеночной энцефалопатии. Предположительно, терморегуляторный аппарат гипоталамуса, включая эндотелиоциты капилляров и глиальные клетки, продуцирующие, собственно, PGE2 и cAMP, более чувствительны у этой группы пациентов даже к небольшому повышению концентраций пирогенных цитокинов, по сравнению с другими группами больных.

В работе обоснована высокая корреляционная связь между концентрацией ЛПС-СВ при циррозе печени различной этиологии с тяжестью и прогрессированием заболевания по шкале Child-Pugh ($p=0,001$), а также с декомпенсацией заболевания и появлением асцита

($p < 0,001$), с появлением СИБР в тонкой кишке ($p = 0,001$) и с появлением патологической БТ ($p = 0,016$). Бактериальная транслокация сопровождается почти у всех пациентов с циррозом печени эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). Синдром избыточного бактериального роста клинически манифестирует лихорадкой (44,4%), нарушением стула (44,4%), болью в животе (55,5%) и парезом кишечника (77,7%). Абдоминальная боль при циррозе печени выступает индикатором бактериальной транслокации, а нарушения стула и угнетение кишечной перистальтики – следствием синдрома избыточного бактериального роста.

В работе показано, что системный воспалительный ответ (SIRS) существенно повышает риск летального исхода у пациентов с циррозом печени. Эпизоды лихорадки отмечены у 82,3% умерших по сравнению с 20% выживших в течение года. Среднее число лейкоцитов достоверно выше в подгруппе умерших по сравнению с выжившими ($7,5 \pm 3,3$ и $5,1 \pm 1,6$, $p = 0,01$). Основной причиной SIRS среди выживших являлась острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической (83,3%, $p < 0,001$). Среди умерших основной причиной SIRS были инфекции (80,9%) и реже острая печеночная недостаточность на фоне хронической (19%).

Результаты диссертационного исследования имеют важное значение для науки и практики. Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии УКБ №2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (директор клиники – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин), кроме того, материалы диссертационного исследования используются в учебно-методической работе со студентами и курсантами факультета последипломного образования на кафедре пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); а также в работе лечебных учреждений Российской Федерации при обследовании и лечении пациентов с диагнозом цирроз печени, синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации. Имеет смысл дальнейшее внедрение результатов данного диссертационного исследования в учебные и лечебные процессы.

Материалы работы доложены на всероссийских и международных научных конференциях. По результатам исследования автором опубликовано 22 работы, отражающие основные результаты диссертации и включенные в Перечень Университета/ ВАК при

Минобрнауки России и международные базы данных (Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts).

Коллективом отделения, включая автора данной диссертационной работы, был предложен более эффективный способ лечения больных циррозом печени, включающий в себя: а) курсовое применение невсасываемых в кишечнике антибиотиков; б) назначение пробиотиков; в) регулярные трансфузии раствора альбумина. За три года практической реализации вышеуказанный комплекс мер позволили снизить внутрибольничную летальности пациентов с циррозом печени в два раза, сократить сроки госпитализации этих пациентов на 50%, а также уменьшить количество повторных госпитализаций, что позволило службе здравоохранения сократить расходы на лечение. По результатам данной работы в 2017 году коллективу исследователей клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ №2 Сеченовского Университета, включавшему диссертанта, была присуждена Государственная Премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 5 октября 2017 г. № 2163-р).

Работа наглядно иллюстрирована таблицами, рисунками, клиническими примерами. Выводы сформулированы четко, полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат составлен с соблюдением принятых требований и дает полноценное представление о работе. Материал изложен последовательно, на высоком методологическом уровне, полезен с теоретической и практической точек зрения и представляет несомненный интерес для области внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии.

Таким образом, диссертационная работа Ивашкина Константина Владимировича «Сравнительный анализ клинического течения и эффективности терапии у пациентов с синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации при циррозе печени», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной крупной научной проблемы, имеющей важное научно-практическое, медицинское и социально-экономическое значение – создание и научное обоснование критериев диагностики и лечения пациентов с лихорадкой, синдромом избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокацией, формулировка диагностических критериев и оценка вклада синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в развитие осложнений со стороны других органов и систем, а также оценка вклада синдрома

избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в показатели летальности у пациентов с циррозом печени различной этиологии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п.15 «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), утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Ивашкин Константин Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

доктор медицинских наук, профессор
кафедра медико-социальной экспертизы,
неотложной и поликлинической терапии
института профессионального образования
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Буеверов Алексей Олегович

(шифр специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология)

Дата: 23.04.2023



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела кадров
23.04.2023
Подпись

Подпись д.м.н., профессора Буеверова Алексея Олеговича заверяю.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.,2 стр. 4

Тел. (499) 248-05-53

E-mail: rektorat@sechenov.ru, сайт <https://www.sechenov.ru>