

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России Никитина Игоря Геннадиевича на диссертацию Ивашкина Константина Владимировича «Сравнительный анализ клинического течения и эффективности терапии у пациентов с синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации при циррозе печени» представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы диссертации

В международной статистике летальности наиболее трудоспособного населения цирроз печени различной этиологии занимает шестое место среди основных причин, унося до 40 млн жизней. Летальность среди пациентов с циррозом в возрасте 35–60 лет составляет от 14 до 30 случаев на 100 тысяч населения. Такая высокая смертность среди пациентов с циррозом печени различной этиологии обуславливает важность исследования различных факторов, влияющих на прогноз у этой группы пациентов. Среди основных факторов, влияющих на прогноз и тяжесть заболевания являются: наличие энцефалопатии в анамнезе; снижение уровня альбумина; повышение концентрации билирубина; наличие асцита и выраженность портальной гипертензии; гепаторенальный синдром; наличие гемодинамических нарушений и общая сумма баллов по шкале Child-Pugh. Все эти факторы на сегодняшний день недостаточно исследованы и не сведены к единым прогностическим алгоритмам, хотя именно эти факторы обуславливают сложность и высокую стоимость лечения пациентов с циррозом.

Отдельно важно упомянуть развитие лихорадки у пациентов циррозом печени. Бактериальная инфекция, вызывающая развитие сепсиса или синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), значительно утяжеляет течение. 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%).

Стоит упомянуть и о роли микробиома при различных заболеваниях печени. Значительные изменения микробиоты тонкой и толстой кишки у пациентов с циррозом и преобладание у них патогенной флоры влекут за собой тяжелые последствия для иммунной системы и барьерных свойств слизистых оболочек. Снижение иммунитета, длительные периоды нахождения в стационаре и взаимодействие с внутрибольничной инфекцией, проведение инвазивных процедур и не всегда правильно подобранная 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 портальный и системный кровоток развивается системный воспалительный процесс, что потенциально сопряжено с развитием

сепсиса, перитонита, энцефалопатии, гепаторенального синдрома и других тяжелых осложнений у этой группы пациентов.

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

В диссертационной работе впервые предложен клинически проверенный на большой выборке лечебный алгоритм для пациентов с циррозом печени различной этиологии. Трехкомпонентная схема, включающая курсовое применение невсасываемых в кишечнике антибиотиков, в сочетании с пробиотиками и трансфузиями 20% раствора альбумина показала свою высокую эффективность за годы применения в отделении гепатологии на большой выборке пациентов. Данные нововведения позволили значительно уменьшить летальность и сократить койка-день в отделении, что представляет большую важность и было отмечено премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых.

Автор проделал большую работу и получил большое количество новых для Российской популяции данным, практически не описанных ранее. В работе проанализированы различные независимые факторы развития лихорадки инфекционной и не инфекционной природы. Подробно описана роль нормализации температуры в качестве индикатора эффективности терапии и жизненного прогноза у пациентов с циррозом печени различной этиологии. Описана роль липополисахарид-связывающего белка в качестве одного из наиболее достоверных маркеров патологической бактериальной транслокации.

Тематика синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации мало описана 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.

Данная работа является достаточно разносторонней и затрагивает различные органы и системы. 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.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации основаны на большой клинической выборке, проанализированной по современным стандартам на сертифицированном оборудовании, достоверность исследования также подтверждается статистическим анализом и

полученной по результатам Премией Правительства Российской Федерации. Значимость разработанных методик клинически подтверждена, полученные результаты статистически обработаны, согласно требованиям действующей нормативной документации. Проработан достаточный объем литературных источников отечественных и иностранных авторов. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором экспериментальных и аналитических данных.

Оценка достоверности и новизны результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинко-лабораторного материала, использованием методик (клинические критерии MELD и IAC; определение концентрации IL-1, IL-6 и TNF α в сыворотке крови иммуноферментным анализом (ELISA); 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 (ELISA Pancreatic Elastase stool test); оценка структурно-функциональных параметров миокарда с помощью ЭХО-КГ с использованием тканевого доплера (Siemens Acuson Sequoia); оценка сократительной функции сердца с определением в крови и асцитической жидкости мозгового натрийуретического пептида В-типа (ADVIA Centaur BNP Siemens Inc.), адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Материалы работы доложены на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2019, 2022гг); Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе (2013, 2017гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской гастроэнтерологической неделе» РГА (2015, 2019, 2020, 2021гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской национальной школе гастроэнтерологов и гепатологов» РГА (2016, 2018, 2019, 2020, 2021гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской конференции общества по изучению печени» «Гепатология сегодня» (2010, 2018гг); Всероссийской конференции РГА «Intestinum» (2015г); Всероссийской конференции РГА «Pancreas» (2018, 2019гг); Конференции гастроэнтерологов южного федерального округа (2015г); Всероссийской конференции с международным участием Национального общества по изучению микробиома (2019, 2020, 2021гг); Всероссийском конгрессе РНМОТ (2019); Всероссийском конгрессе с международным участием по абдоминальной хирургии (2019г); XVI тихоокеанском медицинском конгрессе с международным участием (2019г); Научно-практической конференции «Место синдрома повышенной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ в развитии гастроэнтерологических и внегастроинтестинальных заболеваний» (2019); Конференция «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении заболевании пищеварительной и дыхательной систем» (2019); II Международный конгресс «Гастроэнтерология–2021» (2021).

Автор в своей диссертационной работе впервые предложил принципиально новый способ лечения больных циррозом печени, включающий в себя: а) курсовое (1 раз в 2–3 месяца) применение невсасываемых в кишечнике антибиотиков; б) назначение пробиотиков; в) трансфузии 20% раствора альбумина 1 раз в 2 недели. За это в 2017 году автор в составе группы врачей был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых. Благодаря предложенным инновациям за три года практической реализации удалось снизить внутрибольничную смертность пациентов с циррозом печени в два раза, сократить сроки госпитализации больных с циррозом печени на 50% и уменьшить количество повторных госпитализаций, что позволило значительно сократить расходы на лечение.

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 иннатной иммунной системы и обнаруженный факт можно расценить как свидетельство снижения иммунного потенциала у больных с циррозом печени и лихорадкой.

Автор одним из первых на Российской популяции описал 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 ($p=0,022$).

Автор работы одним из первых продемонстрировал, что 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 показано, что средний уровень таких показателей воспаления, как СОЭ и С-реактивный белок (СРБ) у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста регистрировались на более высоких значениях, чем у пациентов с циррозом печени без синдрома избыточного бактериального роста. Эти данные позволяют говорить о возможной сопряженности синдрома избыточного бактериального роста с системным воспалением у пациентов с тяжелым течением цирроза печени.

В работе одними из первых на Российской популяции продемонстрирована достоверная связь между увеличением тяжести заболевания печени в соответствии со шкалой Child-Pugh и нарастанием концентрации липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СВ) в крови;

определение ЛПС-СБ в асцитической жидкости служит достаточно надежным маркером патологической бактериальной транслокации. При обследовании пациентов с декомпенсированным циррозом печени средние значения ЛПС-СБ оказались достоверно выше у пациентов с диагностированной патологической бактериальной транслокацией. В случаях присоединения бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени средние значения ЛПС-СБ и СРБ в сыворотке крови больных с циррозом печени повышались синхронно и статистически достоверно превышали значения этих показателей у пациентов с циррозом печени без инфекционных осложнений.

В работе одними из первых подробно обоснованы причины того, почему специфичным маркером патологической бактериальной транслокации у пациентов с декомпенсированным циррозом печени может выступать только ЛПС-СБ; существует высокая корреляционная связь между концентрацией ЛПС-СБ 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 ($p=0,016$).

Автором работы продемонстрировано, 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.

Вопреки бытующему мнению в работе показано отсутствие взаимосвязи между тяжестью цирроза печени и появлением клинических и структурно-функциональных изменений, указывающих на повреждение поджелудочной железы. У пациентов с циррозом печени, в большинстве случаев обусловленным злоупотреблением алкоголя, внешнесекреторная функция поджелудочной железы сохраняет нормальную активность. Все включенные в исследование пациенты имели синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. У пациентов с циррозом печени и бактериальной транслокацией функциональная активность поджелудочной железы была сохраненной.

Впервые на Российской популяции показано, что наличие синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации не оказывают отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Об этом говорят низкие концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) в сыворотке и асцитической жидкости, находящихся в диапазоне нормальных значений у пациентов с циррозом печени, по сравнению с указанными показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Уровень общего белка в асцитической жидкости также показывал существенно более низкие значения по сравнению с этим показателем у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Также одними из первых на Российской популяции описана роль тяжести заболевания как основного прогностического критерия летального исхода, определяющаяся клиническими показателями, влияющими на жизненный прогноз при циррозе печени как по отдельности, так и в совокупности. Такие показатели, как энцефалопатия в анамнезе ($p=0,001$), снижение

альбумина ($p=0,002$), повышение билирубина ($p < 0,049$), резистентный ($p < 0,001$) или не резистентный ($p=0,004$) асцит, гепаторенальный синдром ($p=0,011$), гемодинамические нарушения ($p < 0,001$), сумма баллов по шкале Child-Pugh ($p < 0,001$) и выраженность портальной гипертензии оказывают решающее влияние при оценке прогноза.

Автор продемонстрировал, 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%).

В данной работе одними из первых на Российской популяции сформулированы независимые факторы ухудшения жизненного прогноза. К ним относятся развитие сепсиса ($p < 0,001$), нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической бактериальной транслокации ($p=0,009$), повышение креатинина ($p=0,006$), снижение натрия ($p=0,004$) и тяжесть течения и стадия заболевания ($p < 0,001$).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Обоснованы критерии диагностики и лечения пациентов с лихорадкой, синдромом избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокацией. Сформулированы диагностические критерии и оценен вклад синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в развитие осложнений со стороны других органов и систем. Произведена оценка вклада синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в показатели летальности у пациентов с циррозом печени различной этиологии.

Предложенный план обследования пациентов с осложненным ЦП, а также использованные в исследовании принципы медикаментозной терапии позволили в два раза сократить летальность и на 50% уменьшить период нахождения таких пациентов в стационаре отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ №2 Сеченовского Университета, а также уменьшить количество повторных госпитализаций и существенно сократить расходы на лечение. По результатам данной работы в 2017 году коллективу исследователей 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).

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 последиplomного образования на Кафедре пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности: 3.1.18. Внутренние болезни – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов, а также области исследования, согласно п.п. 1–5.

1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний.

2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований.

3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов.

4. Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия.

5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

Публикации

Автором опубликовано 22 научные работы, отражающие основные результаты диссертации: в изданиях из Перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России – 11 статей, в журналах, включенных в базы данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts – 11 статей.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственного исследования, обсуждения полученных результатов, описания полученной за работу Премии Правительства Российской Федерации, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 183 источника. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 39 рисунками. Диссертация изложена на 243 страницах машинописного текста.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, в рамках которого автором всесторонне освещена проблема бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени различной этиологии. Автор подробно описывает развитие бактериальной инфекции, начиная от патогенеза бактериальной инфекции и ее клинических форм и последствий возникновения, далее следует подробный анализ

непосредственного диагноза бактериальной инфекции и после следует подробное описание подходов к лечению и профилактике бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени различной этиологии. В данной главе автором продемонстрированы как уязвимость пациентов с циррозом печени по отношению к бактериальной инфекции, так и сложное положение врача, который должен решать диагностические и лечебные задачи в относительно узком спектре современных возможностей. Развитие инфекции у пациентов с циррозом печени означает критический поворот в сторону нарастающей прогрессии заболевания. Нарастание и утяжеление клинической симптоматики обусловлено нарушением функционирования ключевых регуляторных систем вследствие кишечного дисбиоза, бактериальной транслокации и недостаточности иммунной системы. Автор показывает всю важность выделения биомаркеров для идентификации пациентов с высоким риском как ближайшего, так и отдаленного неблагоприятного прогноза, а также разработки максимально эффективной профилактики всех жизнеугрожающих осложнений.

Во второй главе представлено описание дизайна диссертационного исследования, а также материалов и методов. Диссертационное исследование представляет собой клиническое когортное наблюдательное исследование, проходившее в Сеченовском Университете с 2014 по 2019 год и включавшее 3 этапа. В клиническую часть исследования были включены 290 пациентов с циррозом печени различной этиологии классов В и С по Child-Pugh в возрасте от 26 до 70 лет. Они были отобраны из 944 пациентов с циррозом печени различной этиологии. На первом этапе с целью изучения этиологической структуры пациентов с инфекционной и неинфекционной лихорадкой на фоне цирроза печени при наличии или отсутствии синдрома избыточного бактериального роста и при наличии или отсутствии синдрома патологической бактериальной транслокации было проанализировано 125 пациентов. При анализе использовалось большое количество различных показателей, включая данные физикального обследования, лабораторные и инструментальные методы, а также показатели водородно-дыхательного теста. На втором этапе изучалось возможное влияние синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации на структурно-функциональное состояние поджелудочной железы и на сократительную функцию миокарда, а также исследовалась возможность участия механизмов сердечной недостаточности в формировании асцита у пациентов с циррозом печени. На данном этапе было проанализировано 81 пациент, а помимо анализа данных физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов и показателей водородно-дыхательного теста использовалось определение активности фекальной эластазы, а также выполнялось тщательное эхокардиографическое исследование с определением концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP). На третьем этапе изучалось влияние независимых факторов патогенеза и различных осложнений на жизненный прогноз пациентов с циррозом печени. Наблюдение за пациентами проводилось на протяжении 12 месяцев. Среди потенциальных клинических показателей, ухудшающих жизненный прогноз таких пациентов, особое внимание было уделено возникновению асцита, эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка в анамнезе, появлению и/или нарастанию энцефалопатии, возникновению инфекционного процесса, а также наличию в анамнезе эпизодов злоупотребления алкоголем и/или психотропными препаратами/наркотическими средствами. У пациентов с лихорадкой помимо поиска источников инфекции последовательно исключали наиболее частые неинфекционные причины лихорадки: острый инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной

артерии, лекарственно-индуцированную гиперчувствительность, трансфузионные реакции, глубокую тканевую гематому у лиц с тромбофилическим статусом, субарахноидальные кровоизлияния, тиреотоксикоз и феохромоцитому.

В третьей главе изложены результаты собственного исследования по оценке значения симптома лихорадки в диагностике инфекционных и неинфекционных осложнений при циррозе печени. У большинства (69,2%) пациентов с циррозом печени и лихорадкой наиболее частой причиной повышения температуры служит инфекция. Риск появления лихорадки возрастает в 2 раза, в 2,2 раза, в 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно у больных с циррозом печени класса С по Child-Pugh, при алкогольной этиологии цирроза, при наличии печеночной энцефалопатии и при резистентном асците. В качестве независимых факторов риска развития лихорадочного состояния выступают желтуха, снижение уровня альбумина в крови и асцитической жидкости, а также активности холинэстеразы. Расчет риска развития лихорадки неустановленной природы, встречающейся у 30,2% больных с циррозом печени и лихорадкой, доказывает, что наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки неустановленной природы в 10,7 раз по сравнению с контролируемым диуретической терапией асцитом на фоне лихорадки у пациентов с циррозом печени (OR=10,714; $p=0,011$). Также среди независимых факторов развития лихорадки неустановленной природы у пациентов с циррозом печени выделяют низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$). Нормализация температуры тела, как индикатор успешного лечения инфекции, служит основанием для последующего улучшения функций печени у больных циррозом печени и инфекционной лихорадкой. Вместе с тем лихорадка с неустановленными причинами успешно купировалась после улучшения клинической картины и функциональных показателей печени. Отдельно автором диссертационной работы были проанализированы концентрации пирогенных цитокинов и их диагностическая и предсказательная значимость. Более высокие значения пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) у больных с циррозом печени и инфекционной лихорадкой позволяют предполагать участие экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции. Сохранение высоких значений пирогенных цитокинов на начальном и заключительном этапах лечебного процесса подчеркивает существующий вклад некро-воспалительной реакции при прогрессирующем циррозе печени в процессы индукции пирогенных цитокинов.

В четвертой главе представлены результаты подробные результаты исследования и последующего анализа влияния синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации на развитие инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени различной этиологии. Кроме этого, в данной главе проводится подробный анализ влияния синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации на формирование структурно-функциональных изменений поджелудочной железы и изменение сократительной способности миокарда у пациентов с циррозом печени. Следует отметить, что при сравнении клинических и морфофункциональных особенностей пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом, алкогольным циррозом печени и бессимптомных алкоголиков не было обнаружено ассоциации между хроническим панкреатитом и циррозом печени. Также не отмечается конкурирующего или сочетанного течения и цирроза печени, и панкреатита. По данным крупных Российских и международных исследований число пациентов, выписываемых из госпиталей с диагнозом сочетания острого алкогольного панкреатита и острого алкогольного гепатита или с диагнозом сочетания

хронического алкогольного панкреатита и хронической алкогольной болезни печени ничтожно мало по сравнению с числом диагнозов каждого из этих заболеваний по отдельности.

Определение В-типа натрийуретического пептида позволило провести дифференциацию основных механизмов развития синусоидальной гипертензии: в группе пациентов с сердечной недостаточностью у 100% обследованных BNP сыворотки превышал 364 пг/мл и BNP асцитической жидкости был выше 229 пг/мл. И это неудивительно, если учесть, что у всех пациентов с сердечной недостаточностью было диагностировано при проведении эхокардиографического исследования расширение камер сердца, т. е. был выявлен прямой показатель перегрузки сердца объемом. У пациентов с циррозом печени концентрация BNP в сыворотке крови не превышала 182 пг/мл и концентрация BNP в асцитической жидкости у всех пациентов оказалась ниже 100 пг/мл. Эти данные подтверждают теорию о том, что наличие синдромов избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации не оказывали отчетливого отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Это подтверждается обнаружением низких концентрация BNP в сыворотке и асцитической жидкости ($62,5 \pm 4,1$ пг/мл и $53,3 \pm 4,9$ пг/мл), находящихся в диапазоне нормальных значений у пациентов с циррозом печени, по сравнению с указанными показателями у пациентов с сердечной недостаточностью ($1820 \pm 95,5$ пг/мл и $497,1 \pm 39,6$ пг/мл). Уровень общего белка в асцитической жидкости также оказался существенно ниже ($1,77 \pm 0,1$ мг/дл) по сравнению с пациентами, страдающими хронической сердечной недостаточностью ($4,43 \pm 0,35$ мг/дл). Сывороточно-асцитический альбуминовый градиент в обеих группах пациентов превосходил значение 1,1 и составил у пациентов с сердечной недостаточностью $1,58 \pm 0,13$ и у пациентов с циррозом печени $- 1,88 \pm 0,19$ ($p > 0,05$).

В пятой главе автором представлены данные ретроспективного исследования по оценке влияния бактериальной инфекции, системного воспаления и органной недостаточности у пациентов с циррозом печени различной этиологии на жизненный прогноз и в течение 12 месяцев наблюдения. В данной главе отдельно проанализированы диагностические критерии, факторы риска и исход инфекционных осложнений на фоне цирроза печени, а также независимые факторы риска летального исхода у пациентов с циррозом печени. Все факторы, утяжеляющие прогноз пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями, а также повышающие риск летального исхода, стоит разделить на две групп: а) Связанные с тяжестью заболевания и нарушением функции печени (класс по Child-Pugh; протромбиновое время/МНО; уровень билирубина; уровень альбумин; стадия по MELD) и б) Связанные с осложнениями заболевания (печеночная энцефалопатия; желудочно-кишечное кровотечение; развитие гепатоцеллюлярной карциномы)

Тяжесть течения цирроза определяется изменением клинически значимых показателей, которые оказывают значительное влияние на жизненный прогноз пациентов как по отдельности, так и в совокупности: 1) энцефалопатия в анамнезе ($p = 0,001$); 2) снижение альбумина ($p = 0,002$); 3) повышение билирубина ($p < 0,049$); 4) резистентный ($p < 0,001$) или не резистентный ($p = 0,004$) асцит; 5) гепаторенальный синдром ($p = 0,011$); 6) гемодинамические нарушения ($p < 0,001$). К независимым факторам, увеличивающим риск летального исхода, относятся: 1) развитие сепсиса ($p < 0,001$); 2) нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической бактериальной транслокации ($p = 0,009$); 3) повышение креатинина ($p = 0,006$); 4) снижение натрия ($p = 0,004$); 5) тяжесть течения и стадия заболевания ($p < 0,001$). Автор работы убедительно демонстрирует, что синдром избыточного бактериального роста в сочетании с патологической

бактериальной транслокации на 35% увеличивают риск летального исхода в течение 12 месяцев ($p < 0,042$). Жизненный прогноз пациентов с циррозом печени значительно утяжеляется при присоединении симптомов системного воспалительного ответа: увеличении концентрации СРБ ($p=0,002$); нарастании числа лейкоцитов ($p=0,01$) и развертывании SIRS ($p < 0,001$). Инфекционные осложнения и факторы, предрасполагающие к развитию инфекций, усугубляли жизненный прогноз пациентов с циррозом печени и сопровождалась крайне высокой летальностью ($p < 0,001$). По данным автора, эпизоды лихорадки за время нахождения в стационаре ($p < 0,001$), синдром избыточного бактериального роста ($p=0,042$), синдром патологической бактериальной транслокации ($p=0,003$) и инфекции за период госпитализации ($p < 0,001$) были более характерны для подгруппы пациентов, умерших в 12-месячный период наблюдения.

В шестой главе обобщены полученные автором результаты. Автор предлагает свою модель, включающую различные механизмы развития бактериальной транслокации, системного воспаления и органной недостаточности у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Так декомпенсированный цирроз печени, вызывающий гиперспленизм, изменения кишечной микробиоты, нарушение кишечной проницаемости и портальную гипертензию, запускает целый каскад патологических процессов, приводящих к формированию иммунодефицитного состояния, патологической транслокации жизнеспособных бактерий с развитием бактериальной инфекции, а также патологической транслокации бактериальных фрагментов с последующим развитием системного воспаления и комплексно приводит к развитию сепсиса. Отдельно автор описывает патологические механизмы портальной гипертензии, приводящие к вазодилатации брыжеечной артерии, снижению центрального аортального давления с последующим формированием гипердинамического кровообращения и периферической вазоконстрикции. Все эти патологические процессы в итоге приводят к развитию органной недостаточности и летальному исходу у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Седьмая глава кратко описывает суть большой клинической работы, посвященной патологии кишечного микробиома при циррозе печени. Автор описывает огромный опыт отделения гепатологии нашей клиники, свидетельствующий о высокой летальности пациентов с циррозом печени на фоне инфекции, сердечно-сосудистой и печеночной недостаточности, кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Это послужило обоснованием для проведения исследования с целью определения механизмов этих патологических состояний и разработки новых подходов к лечению таких пациентов, что позволило бы сохранить им жизнь и повысить ее качество. В результате проделанной научной работы одними из первых в мире было установлено, что в основе тяжелых осложнений цирроза печени лежат, помимо прочих, качественные и количественные изменения кишечной флоры (патология кишечной микробиоты) и транслокация патогенных возбудителей и/или их токсинов из кишечника в портальный кровоток. В работах отделения было показано, что неблагоприятные изменения кишечной микробиоты снижают выживаемость пациентов с циррозом печени в течение двенадцати месяцев с 85% до 50% ($p < 0,042$). Кроме того, было убедительно показано, что кишечный дисбиоз повышает частоту развития инфекций в 5 раз ($p=0,012$), системного воспалительного ответа в 6,5 раз ($p=0,001$), гемодинамических нарушений в 2,5 раза ($p=0,003$) у больных циррозом печени. Коллективом отделения, включая автора данной диссертационной работы, был предложен более эффективный способ лечения больных циррозом печени, включающий в себя: а) курсовое (1 раз в 2–3 месяца) применение невсасываемых в кишечнике

антибиотиков; б) назначение пробиотиков; в) трансфузии двадцати процентного раствора альбумина 1 раз в 2 недели. За три года (2014–2016) 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. За это в 2018 году автору диссертационной работы в составе коллектива Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ №2 Сеченовского Университета была присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых.

Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются редкие стилистические неточности изложения материала, не снижающие ценности проведенного исследования и не влияющие на его качество.

Вопросы для дискуссии:

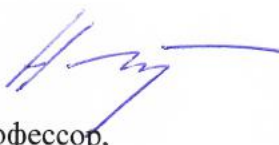
- 1) В последнее время все больше внимания уделяется синдрому избыточного бактериального роста, как одному из ключевых звеньев в патогенезе целого ряда заболеваний различных органов и систем. Как бы вы сами описали роль СИБР у пациентов с циррозом печени различной этиологии?
- 2) В современной клинической практике появляется все больше различных маркеров, тест-систем и различных алгоритмов для исследования и контроля за течением различных заболеваний на госпитальном этапе и после выписки. Какие дополнительные методы исследования вы бы предложили внедрить в практику для обследования и ведения пациентов с циррозом печени различной этиологии?

Заключение

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.

Официальный оппонент:



Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
имени акад. Г.И. Сторожакова лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Никитин Игорь Геннадиевич
(117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Тел.: +7 (495) 434-14-22
E-mail: rsmu@rsmu.ru)

(шифр специальности 3.1.18. Внутренние болезни)

Дата: 9 января 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Никитина Игоря Геннадиевича заверяю.
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент
Демина Ольга Михайловна

09.01.2023




Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
"Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Тел.: +7 (495) 434-14-22