

## ОТЗЫВ

официального оппонента, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректора ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России Ливзан Марии Анатольевны, 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**

Цирроз печени занимает шестое место среди основных причин смертности трудоспособного населения. Высокая летальность при циррозе печени подчеркивает важность исследования факторов, влияющих на прогноз у данных пациентов.

Значительные изменения микробиоты тонкой и толстой кишки у пациентов с циррозом печени и преобладание у них патогенной флоры влекут за собой тяжелые последствия для иммунной системы и барьерных свойств слизистых оболочек. Снижение иммунитета, длительные периоды пребывания в стационаре и взаимодействие с внутрибольничной инфекцией, проведение инвазивных процедур и не всегда правильно подобранная антибактериальная терапия значительно повышают у пациентов с циррозом печени риск возникновения синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации. Важность оценки бактериальной инфекции как возможной причины развития сепсиса или синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), а также лихорадки у пациентов с циррозом печени становится одним из ключевых факторов, определяющих прогноз для жизни пациента.

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

Представляемые к защите результаты являются подлинными и оригинальными, полученными лично автором. Достоверность полученных результатов подтверждена грамотным дизайном исследования, ясно сформулированными целью и задачами, правильно определенной выборкой пациентов и адекватной статистической обработкой материала.

В работе проанализированы различные независимые факторы развития лихорадки инфекционной и неинфекционной природы. Подробно описана роль нормализации температуры тела в качестве предиктора 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.

Автор 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 уровня креатинина, снижение концентрации 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 высокой значимостью практической ценности научной работы (Премия Правительства Российской Федерации).

#### **Оценка достоверности и новизны результатов исследования**

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клиничко-лабораторного материала, использованием современных методик (клинические критерии MELD и IAC; определение концентрации IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$  в сыворотке крови иммуноферментным анализом (ELISA); определение бактериальной ДНК в асцитической жидкости методом 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 методам статистического анализа. 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.); российских и международных конференциях.

Автор одним из первых описал независимые факторы риска развития лихорадки инфекционной природы у данной категории пациентов, а именно: алкогольная этиология цирроза печени ( $p=0,015$ ), низкий уровень альбумина в

крови ( $p=0,009$ ), низкая активность холинэстеразы в сыворотке крови ( $p=0,031$ ) и повышенный уровень билирубина ( $p=0,035$ ). Кроме этого, были описаны независимые факторы риска развития лихорадки неустановленной этиологии: резистентный асцит ( $p=0,025$ ), низкое содержание альбумина в крови ( $p=0,035$ ) и высокий уровень общего билирубина ( $p=0,022$ ).

Установлено, что нормализация температуры тела, как предиктор успешного лечения инфекции, служит отправной точкой для последующего улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности печеночной энцефалопатии.

В работе показано, что уровни 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. SIRS существенно повышает риск летального исхода у пациентов с циррозом печени. Эпизоды лихорадки отмечены у 82,3% умерших по сравнению с 20% случаев среди выживших в течение года. Среди умерших основной причиной SIRS были инфекции (80,9%) и реже острая печеночная недостаточность на фоне хронической (19%).

Установлено, 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. Достоверная связь между увеличением тяжести заболевания печени и нарастанием концентрации липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) в крови; определение ЛПС-СБ в асцитической жидкости служит достаточно надежным маркером патологической бактериальной транслокации.

Автор продемонстрировал, 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.

**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 доказан вклад синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в развитии осложнений со стороны других органов и систем, а также риска летального исхода у пациентов с циррозом печени различной этиологии.

Предложенный план обследования и принципы медикаментозной терапии пациентов с осложненным ЦП позволили в два раза сократить летальность и на 50% уменьшить период пребывания 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 г. 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. 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 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 циррозом печени, синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно направлениям исследований 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 Перечня Университета / Перечня ВАК 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, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, 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.

Во второй главе представлено описание дизайна диссертационного исследования, а также материалов и методов. Диссертационное исследование представляет собой клиническое когортное наблюдательное исследование. 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. 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

были проанализированы данные 125 пациентов с использованием достаточного количества показателей, включая результаты физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов, 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 сократительную функцию миокарда, а также исследовалась возможность участия механизмов развития сердечной недостаточности в формировании асцита у пациентов с циррозом печени. 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.

В третьей главе изложены результаты собственного исследования по оценке значения 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 тела служит инфекция. Риск появления лихорадки возрастает в 2,2 раза, в 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно, при алкогольной этиологии цирроза, при наличии печеночной энцефалопатии и при резистентном асците. В качестве независимых факторов риска развития лихорадки выступают желтуха, снижение уровня альбумина в крови и асцитической жидкости, а также активности холинэстеразы. Отдельно автором диссертационной работы были проанализированы концентрации пирогенных цитокинов и их диагностическая и предсказательная значимость.

В четвертой главе подробно представлены 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.

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 в течение 12 месяцев наблюдения. Все факторы, утяжеляющие прогноз пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями, а также повышающие риск летального исхода, автором разделены

на две группы: 1) Связанные с тяжестью заболевания и нарушением функции печени (класс по Child-Pugh; протромбиновое время/МНО; уровень билирубина; уровень альбумина; стадия по MELD) и 2) Связанные с осложнениями заболевания (печеночная энцефалопатия; желудочно-кишечное кровотечение; развитие гепатоцеллюлярной карциномы). 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 транслокацией 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 ( $p < 0,001$ ).

В шестой главе обобщены полученные автором результаты. Автор предлагает оригинальную модель, включающую различные механизмы развития бактериальной транслокации, системного воспаления и органной недостаточности у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Седьмая глава кратко описывает суть большой клинической работы, посвященной патологии кишечного микробиома при циррозе печени. 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 порталный кровоток. Убедительно показано, что у больных циррозом печени 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 ( $p = 0,003$ ). 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 20-процентного раствора альбумина 1 раз в 2 недели. За три года (2014–2016 гг.) практической реализации вышеуказанный комплекс мер позволил снизить внутрибольничную летальность пациентов с циррозом печени в 2 раза, сократить сроки госпитализации этих пациентов на 50%, а также уменьшить количество повторных

госпитализаций, что позволило службе здравоохранения сократить расходы на лечение.

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.

### **Замечания к диссертационной работе**

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) Чем Вы объясняете полученные данные об отсутствии у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии классических признаков алкогольного панкреатита?
- 2) Среди врачей распространено мнение о том, что у пациентов с алкогольным циррозом печени часто наблюдается алкогольная кардиомиопатия. Вы же в своей работе опровергаете данное утверждение. Как Вы объясняете отсутствие у пациентов с циррозом печени алкогольной кардиомиопатии?

### **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 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:

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор (шифр специальности 3.1.18. Внутренние болезни),  
заведующий кафедрой факультетской  
терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  
Ливзан Мария Анатольевна

*Ливзан*

Дата: 9 января 2023 г.

Подпись член-корр. РАН, д.м.н., профессора Ливзан Марии Анатольевны заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Кротов Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России); Адрес: 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12; E-mail: [rector@omsk-osma.ru](mailto:rector@omsk-osma.ru); Тел.: (8-3812) 95-70-01; 209-007