

ОТЗЫВ

Заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженного врача Российской Федерации, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Арутюнова Григория Павловича (3.1.20. Кардиология) 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.**

В диссертационной 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. Особое внимание уделено изучению синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в данной работе. 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 работе 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. 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.

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. В работе подробно описаны 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 ($p=0,022$). 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.

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%).

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации основаны на большой клинической выборке, проанализированной по современным стандартам на сертифицированном оборудовании. Диссертационное исследование представляет собой клиническое когортное наблюдательное исследование, проходившее в Сеченовском Университете с 2014 по 2019 год. 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, которые были отобраны из 944 пациентов с циррозом печени различной этиологии. Изученные группы больных, несомненно, репрезентативны. Проанализирован большой объем клиничко-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.

Основные положения диссертационной работы уже 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.

Основные положения диссертационной работы уже 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 форумах, таких как: Европейская объединенная гастроэнтерологическая неделя (2013, 2017гг); Всероссийская конференция с международным участием «Российская гастроэнтерологическая неделя» РГА (2015, 2019, 2020, 2021); Всероссийская конференция с международным участием «Российская национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов» РГА (2016, 2018, 2019, 2020, 2021); Всероссийская конференция с международным участием «Гепатология сегодня» (2010, 2018); Всероссийская конференции РГА «Intestinum» (2015); Всероссийская конференция РГА «Pancreas» (2018, 2019); Всероссийская конференции с международным участием Национального общества по изучению микробиома (2019, 2020, 2021); Всероссийский конгресс РНМОТ (2019); Всероссийский конгрессе с международным участием по абдоминальной хирургии (2019); XVI тихоокеанский медицинский конгресс с международным участием (2019); II Международный конгресс «Гастроэнтерология–2021» (2021).

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.

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.

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России
Арутюнов Григорий Павлович
(шифр специальности 3.1.20. Кардиология)



Дата: 19.01.2023 г.

Подпись член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора
Арутюнова Григория Павловича заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент
Демина Ольга Михайловна



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