

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Авалуевой Елены Борисовны на диссертационную работу Лагутиной Светланы Николаевны на тему «Клинико – диагностическое значение микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Одной из основных нозологических единиц воспалительных заболеваний кишечника является язвенный колит. Частота выявления данной патологии в популяции достигает более 500 человек на 100 000 населения. Язвенный колит представляет собой многофакторное заболевание со сложным патогенезом, демонстрирующее высокую гетерогенность в клинической картине, течении заболевания и ответе на лечение. У некоторых людей наблюдаются легкие симптомы, которые можно эффективно контролировать с помощью минимального вмешательства, в то время как у других наблюдается более тяжелое заболевание, которое не поддается лечению. Актуальность изучения проблемы язвенного колита определяется неуклонным ростом числа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, широкой распространенностью язвенного колита во всех возрастных группах пациентов, особенно среди лиц молодого и среднего возраста, потенциальным развитием в курсе болезни тяжелых, жизнеугрожающих состояний и стремительной инвалидизации.

В контексте стандартных научных исследований большинство заболеваний обычно изучаются изолированно. Их сравнивают с контрольной группой, которая создается для сравнения и оценки эффектов вмешательства или лечения. Однако этот подход игнорирует тот факт, что у многих пациентов нередко есть несколько сопутствующих заболеваний. В последние годы среди пациентов с язвенным колитом увеличился рост коморбидных заболеваний.

Одним из таких коморбидных состояний является сахарный диабет 2 типа, не связанный с применением кортикостероидной терапии, который способствует стремительному прогрессированию симптомов язвенного колита и утяжелению течения заболевания.

Точная этиология язвенного колита неизвестна, но научно подтверждено, что важную роль в развитии патологического процесса при данном состоянии играют взаимосвязанные генетические, экологические, иммунные и кишечные микробные факторы. Важным триггерным фактором выступают изменения в составе кишечной микробиоты. В настоящее время большое внимание уделяется поиску этиологических, патогенетических факторов, которые могут способствовать пониманию механизмов развития аутоиммунного воспаления при язвенном колите, в том числе у лиц с сахарным диабетом 2 типа. Недавние исследования подчеркивают, что общие микробные сигнатуры и дисбаланс между микробными кластерами, оказывающие за счет активных метаболитов прямое воздействие на иммунный ответ, могут способствовать развитию язвенного колита и сахарного диабета 2 типа. Немаловажной является и роль кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, а участие микроорганизмов в поддержании хронического воспаления в слизистой оболочке кишечника позволяет рассматривать сахарный диабет 2 типа в качестве одного из прогрессирующих факторов в развитии симптомов язвенного колита.

Все вышеперечисленное определяет актуальность и ценность диссертационного исследования Лагутиной Светланы Николаевны, направленного на изучение диагностического значения микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа. Результаты данного исследования являются своевременными и определяют развитие научно обоснованного направления по сохранению и укреплению здоровья людей, страдающих язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа.

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

Диссертационная работа Лагутиной С.Н. представляет собой законченное научное исследование, основой которого является сформулированная автором цель. Выбор цели исследования: оценить диагностическую значимость биомаркеров кишечной микробиоты у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном этапе, является убедительно обоснованным. Для выполнения цели в работе логично и четко обозначены задачи исследования. Задачи диссертационного исследования обоснованы благодаря известным достижениям медицинской науки и полностью отвечают современным подходам к проблеме.

В диссертации Лагутиной С.Н. обобщен большой клинический материал. Объем клинических наблюдений (80 пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа, группа сравнения – 40 пациентов с язвенным колитом, группа контроля – 42 соматически здоровых человека), рациональное формирование наблюдаемых групп, использование групп сравнения и контроля в ходе анализа полученных результатов обуславливает высокую степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций. Методы исследования, предназначенные для решения поставленных в работе задач, современные, обладают достаточной информативностью и надежностью. Статистический анализ полученных данных выполнен в соответствии с принципами доказательной медицины. Автором использован широкий спектр статистического анализа.

Научные положения, выносимые на защиту, отражают ключевые моменты диссертационной работы. Степень обоснованности научных положений, их достоверность и новизна подтверждаются результатами проведенных исследований, выводами и практическими рекомендациями. Выводы логично и закономерно вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным цели и задачам, четко сформулированы. Практические рекомендации основаны на полученных результатах, изложены доступно и могут быть воспроизведены.

Автором исследования обоснована важность реализации практических рекомендаций к повседневной клинической практике

Новизна, практическая значимость результатов диссертационного исследования и их достоверность

В представленной работе Лагутиной С.Н. впервые установлены изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа с использованием метода 16S секвенирования рРНК, являющегося передовым специальным методом исследования и позволяющим охарактеризовать архитектуру микробиома кишечника бескультуральным способом.

Автор впервые определил микроорганизмы, ассоциированные со степенью тяжести язвенного колита, а именно представителей родов *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacteriu* и *Anaerostipes*, которые могут рассматриваться в качестве биомаркеров воспаления. Лагутиной С.Н. впервые продемонстрирована взаимосвязь между представительством бактерий *Blautia* spp., *Akkermansia* spp., *Dorea* spp., *Prevotella* spp., *Alistipes* spp., *Collinsella* spp., *Agathobacter* spp. и уровнем показателей глюкозы, HbA1C, общего холестерина, что предполагает роль указанных бактерий в развитии углеводных нарушений, а изменения в составе вышеуказанных микроорганизмов могут способствовать прогрессированию симптомов язвенного колита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и отсутствию достижения целевых показателей гликемического профиля, несмотря на регулярный прием сахароснижающих средств.

На основании полученных результатов исследования автором впервые разработана модель прогнозирования тяжести вероятного обострения язвенного колита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, основанная на оценке выраженности диарейного синдрома и количественном определении представителей кишечной микробиоты в фекалиях. Эффективность разработанной модели подтверждена диссертантом в процессе динамического наблюдения за пациентами на амбулаторном этапе в течение 12 месяцев. Применение авторской формулы прогноза позволило улучшить результаты

лечения пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа и достичь в течение одного года в 78% случаев клинической ремиссии язвенного колита и референсных значений показателей гликемии у части пациентов с легкой и средней степенью тяжести язвенного колита. Таким образом, внедрение в клиническую практику разработанной модели позволяет осуществить дифференцированное назначение лекарственной терапии пациентам с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа.

Достоверность представленных в диссертации данных не вызывает сомнения. Результаты исследования Лагутиной С.Н. обоснованы и конкретно изложены на высоком методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством рисунков и таблиц, достоверны и значимы. Результаты исследования сопоставлены с данными других исследований, рационально интерпретированы, обобщены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях. Результаты проведенной работы соответствуют области исследования, конкретно пунктам 1-3 и 5 паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Достоверность полученных результатов также подтверждена достаточным количеством публикаций по теме исследования.

Достаточный объем исследований, современность диагностических методик, научные положения, четкие практические рекомендации, соответствующие результатам исследования, свидетельствует о достоверности и обоснованности всех составляющих диссертации.

Теоретическая и практическая значимость, рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Теоретическая значимость выполненного исследования заключается в том, что автором диссертации определены биомаркеры, участвующие в развитии воспалительного процесса и метаболических нарушениях при язвенном колите и сахарном диабете 2 типа, выделены характерные изменения представительства

определенных бактерий кишечника в зависимости от степени тяжести язвенного колита.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что автором обоснована необходимость оценки состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа и разработана модель прогнозирования тяжести вероятного обострения язвенного колита на основании использования которой возможен дифференцированный подход к выбору лекарственной терапии и улучшение результатов лечения.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебную работу на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, в лечебно-диагностический процесс БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1». Результаты исследования неоднократно обсуждены на международных, всероссийских и научно – практических конференциях различного уровня.

Полученные автором данные открывают дальнейшие перспективы по изучению роли микробиоты в развитии воспаления, метаболических нарушений и являются основой для разработки персонифицированной терапии у пациентов язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа. Затронутая автором тема коморбидности воспалительных заболеваний кишечника на примере язвенного колита и сахарного диабета 2 типа может являться основой исследований, посвященных патологическим состояниям, в том числе метаболическим.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа объемом 139 страниц машинописного текста построена по традиционному плану и включает «Введение», «Обзор литературы» «Материалы и методы», главы, отражающие результаты собственных исследований, «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Перспективы дальнейшей разработки темы», «Список использованной литературы», а также ряд приложений. Библиографический указатель включает 156 источников: 76 отечественных и 80 зарубежных. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 57 рисунками.

Во введении указана актуальность темы, определены цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, достоверность и обоснованность результатов. Перечислены основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, указаны методы апробации результатов исследования, внедрения полученных результатов в практику.

Первая глава (обзор литературы) отражает анализ современных отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Особая роль отведена описанию участия роли микробиоты кишечника в развитии коморбидных состояний. Представлен анализ современных алгоритмов диагностики, в том числе, определение уровней специфических биомаркеров, как уже изученных, так и перспективных. Логично обоснована необходимость проведения данного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика материалов и методов исследования. Глава содержит информацию об этапах проводимого исследования, характеристике исследуемых групп пациентов, описаны критерия включения, исключения. Отражены используемые методы исследования, способы математического и статистического анализа данных. Особое внимание уделено методу 16S рПНК генетического секвенирования, который применялся для определения состава кишечной микробиоты.

В главах, демонстрирующих результаты собственных исследований, приведены характеристики индексов биоразнообразия, микроорганизмов, участвующих в развитии воспаления, углеводных и липидных нарушений. Оценка данных проведена автором при сопоставлении результатов с группой сравнения. Представлены результаты корреляционного анализа, разработанного способа прогнозирования тяжести вероятного обострения язвенного колита.

В «Заключении» проводится обсуждение результатов исследования. Глава содержит интересные данные по сравнительному анализу и сопоставлению полученных результатов с данными литературы.

Выводы, сделанные автором, основаны на достоверных данных, хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы чётко и логично и могут быть использованы в реальной клинической практике. В заключении обобщены и проанализированы полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации отражают результаты проведенного исследования, соответствуют поставленным задачам.

Таким образом, последовательность изложения диссертационной работы логична, проблема, сформулированная как цель исследования раскрыта, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации корректны, обоснованы, достоверны, подтверждены в ходе статистической обработки и полностью отражают обладающие научной новизной и практической значимостью результаты диссертационного исследования. Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Основные результаты диссертационной работы С.Н. Лагутиной опубликованы в виде 16 научных печатных работ, из них 5 – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук. По теме диссертационной работы получен один патент на изобретение, одно свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат включает полную характеристику работы, приведены актуальность темы диссертации, ее цель, задачи, научная новизна, практическая значимость, основное содержание глав, выводы и практические рекомендации. В целом, содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации. Он оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней».

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования Лагутиной С.Н. нет, в работе имеются единичные грамматические ошибки и опечатки.

При ознакомлении с научным исследованием возникли следующие вопросы:

1. У какого количества пациентов с язвенным колитом при назначении терапии согласно предложенному вами алгоритму достигнута эндоскопическая или гистологическая ремиссия? Отмечали ли вы различия по частоте достижения эндоскопической/гистологической ремиссии в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него?
2. Какова была динамика профиля гликемии у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом при назначении системных глюкокортикостероидов?

Заключение

Диссертационное исследование Лагутиной Светланы Николаевны на тему «Клинико – диагностическое значение микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа» является завершенной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной задачи в области внутренних болезней по улучшению диагностики язвенного колита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием биомаркеров кишечной микробиоты.

10