

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора ФГБУ «Детский
научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства»

Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор
К.В.Жданов



«26» 12 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы
Глюстангеловой Розы Казбековны
**«Патогенетическое значение нарушений липидного обмена при
острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии и
оптимизация терапии»,**
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы исследования

Известно, что острые кишечные инфекции бактериальной этиологии (ОКИБЭ) увеличивают риск развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИСРК) и вероятность воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, связанных с метаболическим синдромом и нарушениями микробиоценоза.

Исследования липидного профиля при ОКИ и его влияния на риск возникновения ПИСРК крайне малочисленны. Анализ изменений соотношения отдельных фракций общих липидов и фосфолипидов свидетельствует о том, что липидный обмен у пациентов с ОКИБЭ может оказать значительное влияние не только на тяжесть заболевания, но и на прогноз возможных осложнений и последствий инфекционного процесса.

Одной из причин возникновения ПИСРК после ОКИБЭ является изменение состава микробиоты кишечника, оказывающей влияние на

качественный и количественный состав короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). В свою очередь, это может вести к нарушению липидного обмена и зависящего от него функционального состояния кишечника.

Имеются данные о позитивных результатах применения препаратов, содержащих КЦЖК, а именно, масляную кислоту, для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК). Тем не менее оценка эффективности этих препаратов для профилактики развития ПИСРК не проводилась.

В связи с этим, актуальность цели исследования, поставленной автором в своей работе, посвященной оптимизации терапии больных с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии на основе патогенетической оценки нарушений липидного обмена и их влияния на исход заболевания не вызывает сомнений.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет».

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационном исследовании Р.К. Тлюстангеловой показано комплексное нарушение липидного обмена при ОКИБЭ, определены особенности изменений липидного спектра в острый период болезни у пациентов с последующим развитием ПИСРК.

Несомненной новизной обладает и вопрос о значимости отдельных показателей, которые в ходе научного исследования определены как предикторы развития ПИСРК. Показана взаимосвязь между маркерами кишечного воспаления в крови и копрофильtrate, нарушением обмена липидов и риском развития ПИСРК при ОКИБЭ. Патогенетически обоснована и показана эффективность препарата на основе масляной кислоты и инулина для профилактики синдрома раздраженного кишечника у пациентов, имеющих высокий риск его развития

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научная ценность проведенного исследования заключается в разработанной новой концепции, раскрывающей неизвестные ранее патогенетические механизмы бактериальных ОКИ, в частности, комплексное нарушение липидного обмена в острый период ОКИБЭ. На основании результатов исследования Тлюстангеловой Р.К. выработан системный подход к оценке показателей липидного обмена в остром периоде ОКИБЭ и определено их прогностическое значение в течении и исходе этих инфекций.

Практическая значимость представленной диссертационной работы заключается в использовании комплекса современных и информативных инструментальных и лабораторных методов исследования (включая, унифицированный метод тонкослойной хроматографии определения фракционного состава фосфолипидов сыворотки крови), которые позволили разработать и показать эффективность прогностической модели риска развития ПИСРК и базирующегося на ней онлайн-калькулятора, адаптированного для использования в практическом здравоохранении, у пациентов с ОКИБЭ. Предложен метод профилактики ПИСРК в случае высокого риска его развития, показавший патогенетическую и клиническую эффективность.

Предложенные автором пациентоориентированные подходы не только дадут возможность снизить частоту данного постинфекционного функционального нарушения кишечника, но и обеспечат рациональное использование лекарственных средств для профилактики его развития.

Внедрение в практику

Предложенный метод терапии ОКИБЭ, а также способ прогнозирования высокого риска развития ПИСРК внедрены в лечебную работу отделений государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница» и учебный процесс кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и фтизиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет». Получены патент №2017128252 «Способ прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника у больных после перенесенной острой диареи бактериальной этиологии и выбора тактики лечения» с приоритетом от 03.05.2023 и свидетельство о государственной регистрации программы для ПЭВМ «Прогноз риска развития синдрома раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной этиологии» № 2023660813 от 24.05.2023.

Достоверность и обоснованность основных положений, результатов и выводов

Цель и задачи соответствуют названию диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые закономерности, установленные автором по результатам исследования. Обоснованность выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала, адекватной статистической обработкой, корректным анализом и интерпретацией полученных данных. Методы исследования, представленные в работе, информативны и соответствуют поставленным целям и задачам. Основные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы. Достоверность полученных результатов достигнута достаточным объемом выборки пациентов, включенных в исследование. Проведен анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных медицинской документации 360 взрослых пациентов с ОКИБЭ, выполнено проспективное когортное наблюдательное исследование 50-ти пациентов и проспективное контролируемое рандомизированное исследование 60 пациентов с ОКИБЭ, имеющих высокий риск развития ПИСРК.

Автором использованы современные методы статистического анализа с использованием программы SPSS Statistics версии 26.0, что обеспечило достоверность заключений и выводов.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста, выполнена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций библиографического указателя, содержащего 103 отечественных и 75 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 17 рисунками, 3 клиническими примерами. Материал изложен лаконично, хорошим научным языком.

Введение отражает актуальность, сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен анализу имеющихся публикаций отечественных и зарубежных авторов, касающихся современной структуры кишечных инфекций, причин развития ПИСРК, связанного, в том числе, с нарушениями микробиоценоза кишечника, роли короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в течении физиологических и патологических процессов в организме.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, приведена подробная характеристика исследуемых групп на обоих этапах исследования, критерии включения/исключения. Подробно описаны методы статистического анализа.

В 4 главе дана клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с ОКИ республики Адыгея. Проведен анализ структуры заболеваемости ОКИ в республике Адыгея в 2017-2023 гг. по данным официальной статистики, а также оценка клинических, анамнестических и

лабораторных данных 360 медицинских стационарных карт взрослых пациентов с ОКИБЭ. Выявлено что ОКИБЭ у взрослых представлены в основном лицами трудоспособного возраста. В структуре преобладает сальмонеллез, вызванный *S. Enteritidis*. Чаще встречается средне-тяжелая энтероколитическая форма с преимущественно экссудативным компонентом диареи.

В главе 5 освещаются нарушения липидного обмена при ОКИБЭ у 50-ти пациентов в разгаре болезни. У большинства больных в сыворотке крови выявлены триглицеридемия, повышение концентрации фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина, снижение уровня фосфатидилэтаноламина. При исследовании КЦЖК в кале установлено снижение содержания ацетата, увеличение как концентрации, так и относительного количества изомеров КЦЖК что может свидетельствовать об уменьшении метаболической активности бифидо- и лактобактерий, активизации кишечных палочек, фекальных стрептококков и некоторых других условно-патогенных бактерий.

В течение последующих 6-ти месяцев за пациентами проводилось наблюдение для оценки вероятности развития СРК. Больные с развитием в последующем ПИСРК отличались от группы без его развития доминированием мужского пола, склонностью к более частой встречаемости *Campylobacter spp.*, более длительным периодом абдоминальной боли, более высокими показателями мочевины, общего холестерина, триглицеридов и аполипопротеина В, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), показателями фосфатидилхолина и более низкими фосфатидилэтаноламина.

В 6 главе рассматриваются вопросы прогнозирования риска развития ПИСРК у больных с ОКИБЭ. Автором было установлено, что на основе повышения уровня триглицеридов, общего холестерина, фосфатидилхолина выше и снижения уровня фосфатидилэтаноламина ниже порогового значения в разгаре болезни у больных ОКИБЭ можно предполагать

высокую вероятность ПИСКРК. Показано, что эти параметры могут быть использованы как предикторы риска его развития.

Для адаптации определения риска развития ПИСКРК к возможностям практического здравоохранения были определены 3 независимых предиктора (уровень триглицеридов, общего холестерина и мочевины), которые и легли в основу прогностической модели и онлайн-калькулятора, доступного для использования в рутинной практике.

Последняя (VII) глава посвящена эффективности медикаментозной профилактики ПИСКРК у больных с ОКИБЭ с высоким риском его развития с помощью препарата на основе масляной кислоты. Отмечена более быстрая нормализация маркеров воспаления кишечника в крови (интестинального белка, связывающего жирные кислоты - I-FABP) и копрофильtrate (фекального кальпротектина), а также значительное снижение шансов развития ПИСКРК, по сравнению с пациентами, которым не назначалось данное лечение.

В обсуждении результатов представлено их краткое изложение с проведением конструктивного анализа собственных результатов и данных современной научной литературы.

В заключении автор резюмирует результаты своего исследования с точки зрения изученной литературы по теме. Полученные диссертантом данные систематизированы в 4 выводах, которые базируются на фактически полученном материале и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации четко сформулированы и содержат ценную информацию по оценке риска развития ПИСКРК у больных с ОКИБЭ; предложена медикаментозная профилактика ПИСКРК у пациентов, имеющих высокий риск его развития.

Приведенный в работе иллюстративный материал адекватно отражает ее описательную часть. Содержание представленных материалов свидетельствует о полной завершенности выполненной диссертационной работы. Достоверность научных положений и выводов не вызывает сомнений.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен согласно существующим требованиям, его содержание соответствует основным положениям рецензируемой работы.

Специальность, которой соответствует диссертация

Научные положения диссертации Тлюстангеловой Розы Казбековны на тему «Патогенетическое значение нарушений липидного обмена при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии и оптимизация терапии» соответствуют паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека.

Конкретные предложения по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенного исследования, практические рекомендации и выводы представляют интерес для диагностического и лечебного процесса в медицинских учреждениях, оказывающих помощь больным ОКИ.

Кроме того, материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе вузовской и последипломной подготовки по инфекционным болезням.

Принимая во внимание полученные в работе результаты, можно констатировать, что диссертантка решила важную научно-практическую задачу, предложив способ прогнозирования риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника у пациентов с ОКИ бактериальной этиологии на основе комплексной оценки показателей липидного обмена и биохимических параметров в разгаре болезни, а также патогенетически обоснованный подход к профилактике этого синдрома у

лиц, имеющих высокую вероятность его возникновения, основанный на коррекции компонентов липидного профиля кишечника, что имеет существенную научно-практическую значимость.

Кроме этого, материалы диссертационного исследования могут быть использованы в научных исследованиях применительно к изучению факторов риска развития СРК после перенесенной ОКИ вирусной этиологии и разработке на их основе прогностических моделей для быстрого принятия решения о выборе тактики лечения пациента.

Достоинства и недостатки содержания и оформления диссертации

Принципиальных замечаний к работе Р.К. Глюстангеловой. В тексте имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, которые не носят принципиального характера и не снижают общей ценности выполненного диссертационного исследования.

Подтверждение опубликованных основных результатов

диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы отражены в 12 печатных работах, в том числе, в 4 работах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, представлены на 5 всероссийских и 1 международном научном форуме, получены патент на изобретение и свидетельство о регистрации базы данных.

Вопросы

В процессе изучения диссертации возникло несколько вопросов:

1. При проведении клинико-эпидемиологического исследования учитывались данные управления Роспотребнадзора по Республике Адыгея и результаты изучения 360 историй болезней пациентов, получавших лечение в 2017-2023 гг. в ГБУЗ РА «АРКИБ». Были ли выявлены какие-либо

различия в структуре острых кишечных инфекций по данным разных источников? Можно ли на основании данного сравнения дать рекомендации по совершенствованию этиологической расшифровки при данных состояниях?

2. Были ли выявлены различия в риске развития постинфекционного синдрома раздраженной кишки между бактериальными кишечными инфекциями различной этиологии? Удалось ли выявить частоту формирования клинических форм синдрома раздраженной кишки у реконвалесцентов бактериальных кишечных инфекций?

3. В ходе исследования автором выявлены нарушения липидного обмена, которые могут выступать в качестве значимого предиктора функциональных расстройств органов пищеварения. С учетом политэтиологичности развития синдрома раздраженной кишки, может ли метод прогнозирования риска, предложенный автором, быть потенциально экстраполирован для применения при других состояниях, также приводящих к нарушениям липидного и фосфолипидного спектра?

Заключение

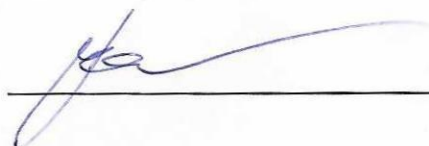
Диссертационная работа Глюстангеловой Розы Казбековны на тему: **«Патогенетическое значение нарушений липидного обмена при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии и оптимизация терапии»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по системному подходу к оценке показателей липидного обмена в остром периоде кишечных инфекций бактериальной этиологии для прогнозирования риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника и его медикаментозной профилактики, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

По актуальности, новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической медицины, представленная диссертация полностью соответствует требованиям ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Тлюстангелова Роза Казбековна заслуживает присвоения искомой ученой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв подготовил доктор медицинских наук заведующий НИО кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Ермоленко Константин Дмитриевич (3.1.22. Инфекционные болезни)

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных.



Подпись доктора медицинских наук Ермоленко К.Д. заверяю.

Ученый секретарь, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,
Кандидат медицинских наук, доцент



 В.М. Волжанин

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Тлюстангеловой Р.К. обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 10 от 26.12.2024 г.)

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)
197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9
Тел.: +7(812)2346004; факс: +7 (812) 234-96-91; e-mail: niidi@niidi.ru
web-сайт <http://niidi.ru>*