

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Павелкиной Веры Федоровны на диссертационную работу
Глюстангеловой Розы Казбековны «Патогенетическое значение
нарушений липидного обмена при острых кишечных инфекциях
бактериальной этиологии и оптимизация терапии», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.22. Инфекционные болезни**

Актуальность диссертационного исследования

Представленное диссертационное исследование посвящено актуальной теме в практическом здравоохранении. Причиной тому является сохраняющаяся высокая заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ). В связи с этим не теряет своей значимости изучение особенностей патогенеза данных инфекций, а также поиск новых способов патогенетического лечения ОКИ, направленных на сокращение продолжительности общих и местных симптомов заболевания, предотвращение их долговременных последствий.

Среди малоизученных патогенетических аспектов ОКИ бактериальной этиологии можно выделить нарушение обмена липидов, являющихся ключевым строительным элементом клеточных мембран. Оценка изменения соотношения отдельных фракций общих липидов и фосфолипидов может иметь существенное значение как в определении степени повреждения кишечной стенки при ОКИ, так и в отношении прогноза развития осложнений и последствий перенесенного инфекционного заболевания.

Известно, что ОКИ являются одной из основных причин развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИСРК). Наиболее высокий риск развития ПИСРК имеют реконвалесценты бактериальных кишечных инфекций. Патогенетическими и морфологическими основами этого могут быть нарушения обмена липидов, висцеральной чувствительности, дисбиотические изменения кишечной микрофлоры, микроскопический колит и др.

Это обуславливает актуальность оценки роли липидного обмена в патогенетических механизмах развития острых кишечных инфекций бактериальной этиологии (ОКИБЭ) и ПИСРК, а также поиске методов коррекции выявленных нарушений.

Своевременное прогнозирование риска развития ПИСРК на основе оценки изменений липидного спектра в остром периоде ОКИБЭ позволит своевременно проводить его медикаментозную профилактику, ориентированную на нормализацию метаболизма колоноцитов. Это будет способствовать снижению риск возникновения ПИСРК в будущем.

С учетом этого, тема работы Тлюстангеловой Розы Казбековны, посвященная оптимизации терапии больных острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии на основе оценки патогенетического значения нарушений липидного профиля и их влияния на исход заболевания, является своевременной и актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы заключается в том, что впервые в патогенезе бактериальных кишечных инфекций установлено патогенетическое значение изменений липидного обмена в остром периоде кишечных инфекций бактериальной этиологии в развитии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника.

Полученные данные об особенностях отклонений липидного обмена позволили определить предикторы развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника и обосновать его медикаментозную профилактику с применением короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные соискателем результаты исследования имеют существенное значение в развитии науки и практического здравоохранения.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что полученные данные позволят расширить представление о роли нарушений липидного обмена в патогенезе бактериальных кишечных инфекций и их долговременных последствий.

Практическая ценность диссертационной работы обусловлена тем, что впервые в остром периоде у пациентов с ОКИБЭ определены предикторы развития ПИСРК, что позволило разработать и патогенетически обосновать способ прогнозирования риска развития ПИСРК, а также показать эффективность применения терапии, ориентированной на нормализацию метаболизма колоноцитов – масляной кислоты в сочетании с инулином у лиц с предикторами высокого риска его развития.

Результаты работы позволили автору внедрить способ прогнозирования высокого риска развития ПИСРК, а также предложенный метод его профилактики в острый период ОКИБЭ, в качестве дополнения к стандартам диагностики и терапии больных: в лечебную работу отделений ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница», в учебный процесс кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и фтизиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет».

Получен патент на «Способ прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника у больных после перенесенной острой диареи бактериальной этиологии и выбора тактики лечения» и зарегистрирована программа для электронно-вычислительной машины «Прогноз риска развития синдрома раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной этиологии». Предложенные практические рекомендации могут быть использованы в лечебно-диагностическом процессе врачами инфекционистами при диагностике и лечении больных с кишечными инфекциями, в образовательном процессе, а также в медицинских ВУЗах на факультетах последипломной и дополнительной профессиональной переподготовки врачей.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты исследования прошли апробацию на конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного. По материалам диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций научных результатов диссертаций по профилю специальности «Инфекционные болезни». Публикации по теме диссертации соответствуют содержанию работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

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

Цель диссертационной работы полностью отражает содержание исследования. Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. Автором выполнено и представлено комплексное исследование, основанное на широком наборе общеклинических, биохимических, молекулярно-генетических, физико-химических, иммунологических, бактериологических методов исследования, позволивших охарактеризовать обмен липидов у пациентов с ОКИБЭ в остром периоде болезни и выявить его особенности у пациентов с последующим развитием ПИСРК, предложить и патогенетически обосновать использование препарата на основе масляной кислоты для коррекции воспалительных изменений в кишечнике и снижении риска развития ПИСРК при наличии предикторов его развития в остром периоде болезни.

Объем исследования достаточен. Данные анализа медицинской документации, клинических и лабораторных исследований больных ОКИБЭ (110 больных) подтверждают обоснованность научных положений. Особенно

важное значение имеет использование современных методов исследования липидного статуса пациентов, существенно повышающих достоверность полученных данных. Глубокий анализ материала, полученного при проведении исследования, позволил логично сформулировать рекомендации, имеющие практическое значение.

Диагноз ОКИБЭ подтверждался бактериологическом исследовании кала, ПЦР-исследованием кала на ДНК/РНК возбудителей ОКИ. Наряду с со стандартными лабораторными исследованиями при ОКИ в динамике болезни проводилось определение общих липидов и фосфолипидов и их фракций, КЦЖК, фекального кальпротектина, интестинальной фракции белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP). В течение последующих 6-ти месяцев за пациентами проводилось наблюдение для оценки вероятности развития ПИСРК. На основании лабораторных данных в разгаре ОКИБЭ и факта развития СРК в течение полугода после перенесенной инфекции проводилась оценка факторов риска развития СРК с последующим построением прогностической модели высокого или низкого риска развития СРК у пациентов с ОКИБЭ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выдвигаемых автором, выводов и практических рекомендаций обусловлены достаточным объемом наблюдений и проведенных исследований, использованием современных методов, соответствующим поставленным задачам, а также адекватной статистической обработкой полученных результатов анализа с применением компьютерного обеспечения на базе SPSS Statistics Base 22.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора включал в себя организацию исследования, разработку клинического протокола, проведение аналитического обзора отечественных и зарубежных научных публикаций по теме диссертационного исследования; создание базы данных участников исследования в строгом соответствии с первичной медицинской документацией, выполнение

статистического анализа и систематизацию полученных результатов, подготовку материалов к публикации; формулирование выводов и практических рекомендаций.

Содержание диссертации, ее завершенность и оформление

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, характеристику пациентов и методов исследования, пять глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы, содержащий 178 источников, из них 103 – отечественных и 75 – зарубежных. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 16 рисунками, 3-мя клиническими примерами.

Во введении достаточно обоснована актуальность работы, грамотно представлена цель и задачи. Материалы и методы современны и адекватны поставленным задачам.

Представленный к рассмотрению обзор литературы включает данные по динамике уровня и структуре заболеваемости ОКИ в Российской Федерации, роли ОКИ в развитии СРК, функции липидов в патогенезе ОКИ, демонстрируя малочисленность накопленных данных по липидному обмену при ОКИ. Дается также характеристика современных методов оценки выраженности воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте, а также подходов к прогнозированию СРК и его коррекции.

В главе III «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, характеристики обследованных пациентов. Автором подробно изложены используемые в работе методы исследования. Методы статистической обработки аргументированы и адекватны поставленным задачам.

В главе IV представлена характеристика уровня и структуры заболеваемости ОКИ в Республике Адыгея за 2017 – 2023 гг. в сравнении с общероссийскими показателями, свидетельствующая об актуальности этих инфекций как среди детей, так и среди взрослого населения республики.

Глава V посвящена оценке состояния липидного обмена, гематологическим и биохимическим показателям, метаболической активности толстокишечной микрофлоры в периоде разгара заболевания.

В VI главе дается сравнительная характеристика пациентов с развившимся постинфекционным СРК в течение 6 месяцев после перенесенной инфекции и проводится ретроспективный анализ лабораторных и клинических параметров в разгаре ОКИБЭ. Осуществляется определение прогностически значимых для оценки риска развития ПИСРК биохимических показателей и параметров липидного обмена и на этом основании разрабатывается модель прогноза риска развития ПИСРК.

В последней главе собственных исследований представлены результаты оценки клинической и лабораторной эффективности (в том числе определения кальпротектина и I-FAVP в динамике) применения препарата на основе масляной кислоты и инулина в целях профилактики развития ПИСРК. Показано, что его назначение пациентам в разгаре ОКИБЭ при наличии высокого риска развития ПИСРК, определенного на основании независимых предикторов – холестерина, мочевины и триглицеридов – снижает шансы развития ПИСРК более чем в 38 раз. Разработанная на основе полученных данных прогностическая модель для определения вероятности ПИСРК после ОКИБЭ у пациентов с высоким риском его развития в зависимости от приема препарата на основе масляной кислоты и инулина, ряда лабораторных параметров в разгаре болезни оказалась статистически значимой. Основное значение в этой прогностической модели имел предиктор применения данного препарата.

В целом, объем проведенных исследований может быть признан достаточным, а методы – адекватными для решения поставленных задач.

Диссертация написана хорошим литературным языком и весьма грамотно. Работа достаточно иллюстрирована, в ней присутствуют в необходимом количестве и таблицы, и рисунки.

В разделе «Обсуждение результатов исследования» представлен сравнительный анализ собственных результатов и научных данных, полученных отечественными и зарубежными исследователями по этой теме.

По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, которые логично вытекают из полученных автором результатов.

Дальнейшая разработка темы перспективна, так как продолжение изучения вопросов прогнозирования развития ПИСРК при ОКИ различной этиологии будет способствовать расширению представлений о факторах риска его развития и подходов к его прогнозированию у пациентов с ОКИ различной этиологии, совершенствованию тактики ведения этих пациентов и повышению качества оказания им медицинской помощи.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с имеющимися требованиями, изложен на 24 страницах машинописного текста, отражает суть и содержит основные этапы проведенного исследования, выводы и рекомендации, иллюстрирован достаточным количеством рисунков и таблиц.

В целом диссертационная работа Тлюстангеловой Р.К. отличается целостностью, завершенностью, соответствием научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Она выполнена на высоком методическом уровне, достаточном клиническом материале и объеме исследований для решения поставленных задач и обоснования выносимых на защиту положений и выводов.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Тлюстангеловой Р.К. «Патогенетическое значение нарушений липидного

обмена при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии и оптимизация терапии», нет. Имеющиеся стилистические погрешности в тексте диссертации не снижают ее значимости и не влияют на общее положительное впечатление о работе.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. Какие клинические особенности отмечались у пациентов с высоким риском развития ПИСРК.

2. Какой из эффектов масляной кислоты по Вашему мнению был самым значимым у пациентов с высокой вероятностью развития ПИСРК.

Заключение

Диссертационная работа Глюстангеловой Р.К. «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, поскольку в ней решена значимая научно-практическая задача по оценке особенностей липидного обмена у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии с высоким риском развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника и оптимизации терапии на основе выявленных изменений липидного спектра, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, новизне проведенных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа Глюстангеловой Р.К. полностью соответствует требованиям п. 9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор

заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.) необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор *Вера* Вера Федоровна Павелкина

«03» 12 2024 г.

Павелкина Вера Федоровна,
доктор медицинских наук (14.01.09), профессор
Медицинский институт Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Адрес организации: 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, Телефон: +7 (8342) 243732; 472913; факс: +7 (8342) 472913; E mail: mrsu@mrsu.ru; официальный сайт: <https://www.mrsu.ru>
электронный адрес оппонента: pavelkina@rambler.ru

