

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,  
Абдулхакова Рустама Аббасовича на диссертацию Лукашевич Анны  
Павловны на тему: «Особенности нарушений функционального  
состояния кишечника при желчнокаменной болезни и возможности их  
коррекции», представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) остается одной из актуальных проблем современной медицины. Интерес к этому заболеванию определен, с одной стороны, высокой распространенностью заболевания (ЖКБ занимает 3-е место по распространенности после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета), с другой – тем, что в последнее время желчнокаменная болезнь рассматривается как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. Развитие ЖКБ связывают с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот и одной из возможных причин нарушения всасывания желчных кислот (ЖК) считают удлинение времени кишечного транзита, что приводит к увеличению длительности бактериальной конъюгации. До настоящего времени малоизученным остается функциональное состояние кишечника при ЖКБ, роль тонкой кишки в энтерогепатической циркуляции холестерина, желчных кислот и других биологически активных веществ. Рецензируемое диссертационное исследование посвящено проблеме комплексного изучения функционального состояния кишечника при ЖКБ, выяснению механизмов нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот, имеющих существенное значение в патогенезе холелитиаза, что, несомненно, является актуальным.

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

Решаемые в работе задачи находятся в тесном единстве с целью, поставленной в диссертации. Научные положения, выводы и практические рекомендации подтверждаются достаточным количеством обследованных больных, проведением современных методов исследования и статистическим анализом полученных результатов с определением их достоверности.

Диссертационная работа написана хорошим языком, использованные в ней термины соответствуют международным обозначениям. Результаты исследования с достаточной полнотой изложены в 20 публикациях, в том числе в 7 работах в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в Перечень ВАК Министерства образования и науки РФ. Основные положения и выводы исследования нашли отражение в автореферате.

**Новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций.**

Проведенный анализ работы позволяет рассматривать ее как научное исследование, в котором решаются важные научно-практические вопросы.

Диссертантом было обследовано 136 больных ЖКБ, из них 90 – с I (предкаменной) стадией и 46 – со II (каменной) стадией ЖКБ. Группы были сопоставимыми по возрасту и полу. Объективность полученных результатов определяется широким спектром клинических, лабораторных, эндоскопических, морфологических методов исследования, разнообразием способов статистической обработки, соответствующих поставленным задачам.

В работе использованы такие современные и высокоинформативные методы обследования, как масс-спектрометрия, электрохемилюминисцентное определение гормонов, исследование синдрома избыточного бактериального роста (СИБР); проведено изучение белкового, липидного, углеводного, пигментного обмена, исследование функционального состояния кишечника.

В результате проведенных автором исследований впервые выявлены особенности энтеральных клинических симптомов у больных I и II стадиями ЖКБ. При изучении гидролизно-резорбционного процесса установлено снижение полостного пищеварения на 91% у больных I стадией ЖКБ и на 98% у больных II стадией ЖКБ, причем у больных II стадией ЖКБ отмечено значительное уменьшение мембранного пищеварения (на 52%), на фоне снижения гидролизного процесса наблюдалось повышение всасывания глюкозы в тонкой кишке.

В работе рассмотрено участие микрофлоры тонкой и толстой кишки в развитии и прогрессировании энтеропатии при ЖКБ. Выявлена умеренная отрицательная связь между избыточным бактериальным ростом и приростом гликемии после нагрузки растворимым крахмалом и после нагрузки сахарозой, то есть, чем более выражен бактериальный рост,

тем сильнее страдает полостное и пристеночное пищеварение в тонкой кишке. Автором впервые получены данные о механизмах возникновения избыточного бактериального роста и кишечного дисбиоза при предкаменной и каменной стадиях ЖКБ.

А.П. Лукашевич проведен глубокий анализ количественного и качественного состава желчных кислот в желчи и крови, при этом выявлено снижение их общего количества при уменьшении доли свободных (холевой, хенодезоксихолевой) и увеличении конъюгированных (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой) желчных кислот. Путем корреляционных исследований выявлена сопряженность нарушений состава желчных кислот и пищеварительного процесса в кишечнике, а также синдрома избыточного бактериального роста.

Получены новые данные о важной роли гормонов в нарушении мембранного и полостного пищеварения при ЖКБ, описаны взаимосвязи между уровнем некоторых гормонов и гидролизно-резорбционным процессом в тонкой кишке. Отмечена прямая зависимость между базальным уровнем инсулина и синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике, обратная – между содержанием кортизола в крови и синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике.

Заслуживает внимания изучение эффективности лечения больных в отдаленные сроки, что позволяет автору определить тактику дальнейшего ведения больных.

#### **Оценка практической значимости.**

Результаты диссертационного исследования дополняют представления об особенностях функционального состояния кишечника в зависимости от стадии ЖКБ, роли тонкой кишки в энтерогепатической циркуляции холестерина, желчных кислот и других биологически активных веществ.

В работе показана значительная роль избыточного бактериального роста в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Установлено нарушение количественного и качественного состава желчных кислот в крови и желчи при ранней стадии ЖКБ. Изучение клинических энтеральных симптомов, особенностей нарушений полостного пищеварения, пристеночного гидролиза и резорбционных процессов в тонкой кишке способствовали выбору патогенетически обоснованной терапии энтеральных нарушений у больных ЖКБ.

Разработанный автором способ их коррекции внедрен в практику гастроэнтерологического и терапевтического отделений БУЗ УР «ГКБ №8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» города Ижевска и учебный процесс студентов кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Положения диссертации могут быть использованы при обучении студентов и врачей на кафедрах внутренних болезней, последиplomного и дополнительного образования медицинских вузов. Практические рекомендации сформулированы четко и будут полезны в работе врачей-терапевтов и гастроэнтерологов.

#### **Оценка содержания диссертации и публикаций.**

Рецензируемое исследование имеет традиционную структуру, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, содержит клинические примеры.

В обзоре литературы автор обсуждает вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза функционального состояния кишечника при ЖКБ. Дается аналитическая характеристика изменений различных систем, возникающих при этой патологии.

Объект, материал и методы исследования описаны подробно. Важно подчеркнуть цельность исследовательской программы – клинический и лабораторно-инструментальный разделы работы удачно дополняют друг друга.

Результаты собственных исследований заслуженно занимают основной объем работы, они хорошо иллюстрированы и научно убедительны.

Выводы диссертации полностью отражают решаемые автором задачи. Результаты работы широко освещены в печати, обсуждены на научных конференциях разного уровня.

В целом положительно оценивая диссертационную работу, отмечая её актуальность, новизну, практическую и теоретическую значимость, хотелось бы задать автору некоторые вопросы:

1. В рекомендации №3 (с.136) находим: «В связи с доказанным участием кишечной микрофлоры в нарушении ЭГЦ ЖК, являющейся одним из ключевых механизмов развития ЖКБ, больным необходимо проводить коррекцию

нарушений микробиоты». Что Вы имеете в виду? Можно ли рекомендовать прием энзистала вместо антибактериальной терапии и приема про- и пребиотиков?

2. В работе и выводе №2 говорится, что СИБР обнаружен у 82,7% больных ЖКБ дисбиоз по результатам посева кала выявлен у 94,7% больных и в 15,8% случаев СИБР – сочетался с дисбиозом кишечника. Хотелось бы уточнить эти количественные данные.
3. Можно ли результаты проведенных Вами исследований рекомендовать для профилактики холелитиаза на ранней его стадии?
4. На основании чего делается заключение о том, что у 70% больных была выявлена недостаточность илеоцекального клапана (с.67)? На основании прямых или косвенных данных?

Вызывают замечания отдельные положения работы.

На с. 66 сначала говорится о **стадиях** ЖКБ, а затем это понятие подменяется **длительностью** заболевания, однако не всегда более выраженная стадия ассоциируется с большей длительностью заболевания.

На с. 66. в таб. 3.5 количество пациентов в сумме составляет 99.9%, а не 100% как это должно быть.

На наш взгляд, некорректно выражение: «Для оценки морфологических изменений тонкой кишки у больных ЖКБ использовали результаты **эндоскопического** и гистологического исследования» (с. 131).

Заданные вопросы не снижают общего благоприятного впечатления о диссертационной работе и позволяют сделать следующее заключение.

**Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней».**

Диссертация А.П. Лукашевич «Особенности нарушений функционального состояния кишечника при желчнокаменной болезни и возможности их коррекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи – разработать эффективный способ коррекции функционального состояния кишечника при ранней стадии желчнокаменной болезни. Все вышеуказанное позволяет считать работу А.П. Лукашевич полностью

соответствующей требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры госпитальной терапии  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава  
России, доктор медицинских наук (14.00.05  
«Внутренние болезни»), профессор

Абдулхаков Рустам Аббасович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49  
Тел.: (843) 236-06-52  
Факс: (843) 236-03-93  
E-mail: [rector@kazangmu.ru](mailto:rector@kazangmu.ru)



Подпись	<i>проф. Р.А.</i>	заверяю.
	<i>Абдулхакова</i>	
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <i>ОР</i> О.Р.Радченко		
« 2 » <i>марта</i> 20 <i>18</i> г.		

«2» марта 2018 г.