

Отзыв
официального оппонента на диссертацию Лукашевич Анны Павловны
«Особенности нарушений функционального состояния кишечника
при желчнокаменной болезни и возможности их коррекции»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни»

Актуальность работы. Патоморфоз заболеваний желудочно-кишечного тракта в последние десятилетия характеризуется повсеместным ростом случаев желчнокаменной болезни (ЖКБ) в разных возрастных группах, включая детей и лиц молодого возраста. И если успехи хирургического лечения заболевания с использованием малоинвазивных технологий очевидны, то вопросы профилактики и ведения больных ЖКБ на ранних (предкаменных) стадиях еще ожидают своего решения. В этом смысле сосредоточение исследовательского интереса на изучении непосредственных патофизиологических механизмов литогенеза и реализации действия факторов риска оправдано. Наименее изученным аспектом проблемы развития ЖКБ является роль тонкой кишки в литогенезе, которая участвует в процессе энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Подтверждением значимости такой постановки вопроса является то, что ранее проведенными исследованиями у больных ЖКБ показано уменьшение резорбции желчных кислот с последующим образованием холестериновых камней.

В этой связи диссертационную работу А.П. Лукашевич, направленную на изучение роли кишечника в расстройствах энтерогепатической циркуляции желчных кислот и разработку эффективного способа терапии энтеральных нарушений у больных ЖКБ, следует считать целесообразной и своевременной.

Этот путь оказался весьма плодотворным: автору удалось получить приоритетные данные о клинических и функциональных особенностях состояния кишечника у больных ЖКБ и рассмотреть их с точки зрения оптимизации лечебных подходов к ведению больных с ЖКБ с применением энзистала и инозина. Все это делает работу актуальной как с точки зрения прогресса теоретических основ патологии внутренних органов, так и практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Отправным пунктом рассуждений диссертанта явилось положение о сопряженности процесса энтерогепатической циркуляции желчных кислот с качественными и количественными изменениями состава микрофлоры, а также о регуляторной роли нейрогуморальной системы в отношении

функционального состояния кишечника при литогенезе, что дало основания четко сформулировать научную цель исследования и выработать задачи по ее достижению.

Поставленные в работе задачи диссертант решает, используя комплекс информативных эндоскопических, эхографических, биохимических, бактериологических и морфологических методов исследования, позволяющих верифицировать диагноз желчнокаменной болезни на ранних стадиях ее формирования, детализировать направленность метаболических процессов в организме и оценить морфофункциональное состояние кишечника и его микробиоту. Важно, что оценка функций кишечника проведена с учетом современных представлений об этапах энтерального пищеварения – полостном, мембранном, собственно всасывании, а также симбионтном, осуществляемом с участием кишечной микрофлоры. Доказательность выводов обеспечивается использованием наиболее надежного критерия – морфологического, основанного на визуальной и гистологической оценке изменений начальных отделов тонкой кишки – луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки. Системный анализ выявленных закономерностей показывает научную зрелость соискателя.

Достоверность полученных автором результатов также определяется достаточным объемом материала исследования, рассчитанным с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$; подбором и рандомизацией групп пациентов в соответствии с четко сформулированными и соблюденными критериями их включения в исследование и исключения из него – всего 136 пациентов с ЖКБ I и II стадий. Проспективный этап исследования предполагал учет результатов включения в комплекс терапии препаратов энзистал и инозин 42 пациентам с предкаменной стадией ЖКБ сравнительно с сопоставимой группой из 48 пациентов, получавших стандартное лечение. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

Примененные методы статистического анализа полученных диссертантом количественных и качественных признаков адекватны поставленным задачам и отражают тип их распределения при сравнении независимых выборок и проведении корреляционного анализа. При проверке статистических и корреляционных гипотез диссертант ориентировалась на доказательный уровень значимости критериев ($\leq 0,05$).

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из совокупности полученных в процессе исследования фактических данных, а название рукописи и

отдельных ее глав в полной мере соответствуют внутренней логике исследования и полученным диссертантом научным результатам.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Представленные А.П. Лукашевич данные свидетельствуют, что автору удалось установить ряд важных закономерностей, касающихся роли функциональных нарушений кишечника в развитии и течении ЖКБ.

Проведенный анализ клинических особенностей позволил охарактеризовать энтеральные проявления в зависимости от стадии ЖКБ. В частности, выявлено, что при II стадии ЖКБ в картине заболевания нарастают степень выраженности болевого и диспепсических синдромов, при том, что в тонкой кишке явления полостного и пристеночного пищеварения снижены. Оценка показателей глюкозотолерантного теста в обе стадии ЖКБ установила увеличение прироста гликемии, причем при II стадии ЖКБ восстановление уровня гликемии происходит медленнее.

Важное место в диссертации занимают результаты исследования микробиоты кишечника. У 82,7% больных ЖКБ обнаружен избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, при этом в 70% случаев синдром избыточного бактериального роста развивался на фоне недостаточности илеоцекального клапана, в 15,8% случаев – сочетался с дисбиозом толстой кишки, который выявлен у 94,7% больных. Отмечено, что у больных ЖКБ синдром избыточного бактериального роста сопровождается снижением полостного и пристеночного пищеварения.

Заслуживают внимания результаты исследования желчных кислот в крови и желчи. При анализе отдельных их фракций в крови выявлено уменьшение содержания свободных и повышение конъюгированных желчных кислот. В пузырной и печеночной желчи больных ЖКБ содержание желчных кислот снижено. На фоне повышения всасывания глюкозы в кишке наблюдается повышение конъюгированных желчных кислот (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой) в желчи и крови, а уровень свободных (холевой, хенодезоксихолевой) желчных кислот уменьшается.

При изучении гормональных субстанций в периферической крови больных ЖКБ выявлено снижение базального уровня гастрина, тенденция к уменьшению тиреоидных гормонов и увеличение кортизола и инсулина. Сопоставление функционального состояния тонкой кишки и уровней гормонов позволило выявить ранее неизвестные закономерности, касающиеся патогенетической роли гормонов в обеспечении гидролизно-резорбционных процессов в кишечнике при ЖКБ.

На основании установленных клинико-патогенетических особенностей функционального состояния кишечника был предложен и апробирован способ их коррекции у больных с предкаменной стадией ЖК, основанный на включении в комплекс терапии энзистала (препарат содержит ферменты поджелудочной железы и желчные кислоты) и инозина, активизирующего метаболические и регенераторные процессы в слизистой оболочке кишечника. Сравнительно со стандартным лечебным комплексом применение комбинации энзистала и инозина способствовало регрессу абдоминального болевого синдрома, кишечной и билиарной диспепсии, улучшению полостного и пристеночного пищеварения, восстановлению микробиоты в тонкой кишке, а также благоприятно влияло и на функциональное состояние гепатобилиарной системы.

Проведенный анализ диссертации позволяет рассматривать ее как научное исследование, в котором решаются важные теоретические и практические вопросы. Приоритетное значение работы А.П. Лукашевич заключается в том, что выявлено значение избыточного бактериального роста и гормональных факторов в нарушении гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке у больных ЖКБ. Обнаружены изменения состава желчных кислот в желчи и крови, сопряженные с нарушением всасывательной функции кишечника.

Практическая значимость работы. Значение работы для клинической практики заключается в том, что на основании собственных исследований диссертантом уточнены особенности функционального состояния кишечника на предкаменной и каменной стадиях ЖКБ, установлена роль кишечной микрофлоры в нарушении процесса энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Эти научные факты определяют необходимость такого практического подхода в ведении больных ЖКБ, как коррекция кишечного дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста уже на предкаменной стадии ЖКБ для обеспечения восстановления энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Тем самым диссертационное исследование А.П. Лукашевич вносит несомненный вклад в развитие нового научного направления по восстановлению энтерогепатической циркуляции путем улучшения кишечных функций.

Важным практическим итогом проведенного диссертационного исследования является разработка и апробирование комплексной терапии ЖКБ на предкаменной стадии с использованием комбинации энзистала и инозина, способствующей восстановлению функционального состояния кишечника. Разработанный автором метод коррекции нарушенных функций кишечника внедрен в практику гастроэнтерологического и терапевтического отделений БУЗ УР «ГКБ № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» города Ижевска.

Диссертация А.П. Лукашевич построена по традиционному плану и создает целостную картину современных научных представлений по заявленной теме. Результаты собственного исследования диссертанта иллюстрированы таблицами со статистической обработкой данных, рисунками, выписками из историй болезней. Список литературы в полной мере отражает основные публикации отечественной и зарубежной литературы по проблеме ЖКБ. В заключении рукописи диссертантом произведена систематизация полученных собственных результатов и их критический анализ с учетом данных литературы. Выводы и практические рекомендации базируются исключительно на результатах собственных исследований диссертанта, отражают основные положения работы. Все разделы диссертации опубликованы в периодической научной печати и доложены медицинскому профессиональному сообществу. Тем самым работа представляется завершенной, а цель ее, поставленная автором, достигнутой.

В целом диссертационная работа А.П. Лукашевич написана грамотно в научном стиле изложения, оформлена в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.11 – 2011.

Опубликованные работы и автореферат в полной мере отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по представленным в диссертации данным у меня нет. С целью уточнения и развития отдельных положений диссертации хотелось бы получить у диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. У большинства наблюдавшихся Вами больных ЖКБ имел место синдром избыточного бактериального роста. Удавалось ли Вам достичь восстановления микробиоты только на фоне применения энзистала и инозина или использовались другие препараты, нормализующие кишечную флору?
2. Как Вы объясняете механизмы снижения свободных и повышения конъюгированных желчных кислот в крови больных на предкаменной стадии ЖКБ?
3. Какие клинико-функциональные параметры были использованы в оценке эффективности лечения в отдаленные сроки?

Заключение

Все изложенное дает основание считать, что диссертация Лукашевич Анны Павловны «Особенности нарушений функционального состояния кишечника при желчнокаменной болезни и возможности их коррекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулировано и обосновано

новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для коррекции нарушений функционального состояния кишечника на ранней стадии желчнокаменной болезни. Это отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор – Лукашевич Анна Павловна – достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

Заведующий кафедрой факультетской терапии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Тверской
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор
(14.01.04 – внутренние болезни)

Галина Семеновна Джулай

Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4
Телефон: +7 (4822) 32-17-79
E-mail: info@tvergma.ru
<https://tvgmu.ru>
15 февраля 2018 года

