

Утверждаю

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
д.б.н., доцент, профессор РАН  
Ребриков Д.В.



«15» февраля 2024 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Левченко Анны Игоревны на тему: «Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки) в диссертационный совет 21.2.016.01, созданный на базе ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

#### Актуальность темы диссертационной работы

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется хроническим воспалением, гибелью ацинарных клеток и прогрессирующим фиброзом поджелудочной железы, что приводит к необратимым морфологическим изменениям, потере эндокринной и экзокринной функции и риску развития рака поджелудочной железы. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) приводит к мальнутриции, мальдигестии и мальабсорбции, как следствие развитие трофологической недостаточности, дефицита жирорастворимых витаминов и снижение качества жизни, в частности по причине наличия абдоминальной боли, диареи, метеоризма и флатуленции. Симптомы эти неспецифичны и мало отличаются от синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. При ХП нарушается баланс между потребностями организма и поступлением питательных веществ, их избыточной потерей или увеличенным расходом, что приводит к снижению защитных функций кишечной микробиоты (КМ), активации условно-



патогенной микрофлоры, что затрудняет оценку клинического ответа на лечение, оценку достаточности заместительной ферментной терапии. Эффективность заместительной ферментной (ЗФТ) терапии оценивается на основании регресса стеатореи, диареи, потери массы тела, метеоризма. В случае неэффективности ЗФТ рекомендуется увеличить дозу панкреатических ферментов или добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП). При отрицательном эффекте возможной причиной рефрактерности к лечению может быть СИБР в тонкой кишке в связи с чем назначается антибактериальная терапия. Для улучшения тактики ведения пациентов с ХП и сопутствующей ЭНПЖ и минимизации назначения им препаратов прямо влияющих на КМ необходимо изучать таксономический состав КМ, что в настоящее время позволяют выполнить высокопроизводительные генетические исследования, основанные на секвенировании бактериального гена *16S rPНК*.

Таким образом, исследование особенностей состава кишечной микробиоты у пациентов с ХП с наличием и без ЭНПЖ, направленное на повышение качества диагностики прогрессирования ХП и оценки эффективности проводимой ЗФТ, необходимо и определяет актуальность, выбранной темы.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что впервые проведено генетическое исследование образцов кала для выявления особенностей состава КМ на основании секвенирования бактериального гена *16S rPНК* у пациентов с ХП с и без ЭНПЖ. В ходе исследования выявлено снижение разнообразия бактериального состава КМ у пациентов с ХП независимо от наличия и степени тяжести ЭНПЖ по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы. Автором определены бактериальные рода условно-патогенных таксонов кишечной микробиоты, отражающие неблагоприятное течение ХП независимо от наличия и степени тяжести ЭНПЖ. Выделены бактериальные рода, отражающие эффективность заместительной ферментной терапии у пациентов с ХП и ЭНПЖ.

Исследований, с использованием генетических методов секвенирования, аналогичных зарубежным, при ХП с ЭНПЖ в России не проводились, что определяет научную новизну и высокую практическую значимость. Помимо рутинного обследования пациентов, проведено генетическое исследование состава КМ на основании секвенирования бактериального гена *16S r PНК* в образцах кала исследуемых. По результатам двухэтапного исследования получены данные о таксономическом составе КМ у пациентов с ХП с/без



экзокринной недостаточности поджелудочной железы до назначения (или коррекции ранее назначенной терапии по данным анамнеза) полиферментными препаратами. На втором этапе после коррекции/назначения получены повторные данные о составе микробиоты, проведен сравнительный, статистический анализ полученных результатов.

#### **Значимость для науки и практики, полученных автором результатов**

Научно-практическая значимость диссертационной работы Левченко А.И. заключается в том, что полученные данные об особенностях состава КМ у пациентов с ХП с/без ЭНПЖ позволили автору создать алгоритм диагностики эффективности заместительной ферментной терапии и тактики ведения этих групп пациентов с учетом таксономического состава кишечной микробиоты, в частности минимизации назначения препаратов прямо/опосредовано влияющих на качественный и количественный состав КМ: антибиотиков и ингибиторов протонной помпы. Алгоритм дополняет и расширяет клинические рекомендации по ведению пациентов с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, достоверность результатов работы**

Дизайн исследования адекватен поставленным задачам. Достоверность полученных данных и обоснованность выводов и практических рекомендаций обусловлена достаточной выборкой пациентов (132 пациента, включая 42 пациента с ХП без ЭНПЖ, 33 пациента с ХП и легкой степенью ЭНПЖ, 51 пациент с ХП и тяжелой ЭНПЖ), использование методов обследования, соответствующих поставленной цели и задачам, для корректного статистического анализа и формулировки выводов. Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования подтверждены проведенными систематизацией и статистической обработкой полученных данных. Выводы изложены полно, обоснованы полученными данными и соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертационную работу Левченко А.И. можно считать законченным трудом, выполненным на высоком научно-методическом уровне.

#### **Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Практическая значимость работы заключается в том, что на основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики эффективности заместительной ферментной терапии и тактики ведения пациентов при ХП с



экзокринной недостаточностью поджелудочной железы на основании таксономического состава кишечной микробиоты. Включение генетического исследования таксономического состава КМ, для оценки характера течения патологического процесса, эффективности проводимой ЗФТ и оценки прогноза заболевания целесообразно и необходимо включать в комплексное обследование пациентов с ХП и наличием ЭНПЖ. Рекомендовано использование полученных результатов, алгоритма диагностики эффективности ЗФТ и тактики ведения пациентов с ХП и ЭНПЖ, в лечебно-практической работе в отделениях гастроэнтерологии и терапии. Рекомендовано внедрение полученных результатов в учебный процесс на кафедрах внутренних болезней, гастроэнтерологии, факультетах последипломного образования для обучения врачей, студентов, ординаторов и аспирантов.

#### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет.

#### **Заключение**

Диссертация Левченко Анны Игоревны «Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Маева Игоря Вениаминовича, по специальности 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки), является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача - оптимизировать тактику ведения и улучшить результаты заместительной ферментной терапии у пациентов с ХП и различной степенью ЭНПЖ за счет определения таксономического состава кишечной микробиоты и её изменений в динамике, что имеет важное значение для внутренних болезней.

Диссертационная работа Левченко А.И. «Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы» соответствует всем требованиям, в том числе пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции постановления Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Настоящий отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой госпитальной терапии имени академика



Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Никитиным Игорем Геннадиевичем.

Отзыв на диссертационную работу Левченко А.И. «Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы» был обсужден и принят на совместном заседании кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 9, от «15» февраля 2024 г.

Доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный врач РФ, заведующий  
кафедрой госпитальной терапии  
им. академика Г.И. Сторожакова  
лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

  
И.Г. Никитин

Место работы: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Должность: заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон: +7 (495) 434-22-66

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись д.м.н., профессора Никитина И.Г. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

к.м.н., доцент



  
Демина О. М.

«15» февраль 2024 г.

В диссертационный совет 21.2.016.01  
при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России  
(Долгоруковская ул., д.4, г. Москва, 127006)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Почтовый адрес ведущей организации, телефон, электронная почта, официальный сайт	117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1 +7 (495) 434-22-66 rsmu@rsmu.ru <a href="https://rsmu.ru">https://rsmu.ru</a>
Фамилия, имя, отчество, ученое звание руководителя ведущей организации	Лукьянов Сергей Анатольевич Ректор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Академик РАН, доктор биологических наук
Фамилия, имя, отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, ученое звание, должность в ведущей организации	Ребриков Денис Владимирович Доктор биологических наук, доцент, профессор РАН Проректор по научной работе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв	Никитин Игорь Геннадиевич Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России



Список публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

1. Н. С. Гаврилина, Л. Ю. Ильченко, И. Г. Федоров, И. Г. Никитин. Сочетание ожирения и трофологической недостаточности у пациента с хроническим алкогольным панкреатитом (клинический случай) // Архивь внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. - № 6(44). – С. 475-479.
2. Н. С. Гаврилина, Л. Ю. Ильченко, Г. А. Седова и др. Коррекция трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом // Архивь внутренней медицины. – 2019. – Т. 9. - № 1(45). – С. 70-84.
3. Л. Ю. Ильченко, Н. С. Гаврилина, И. Г. Никитин. Клинические варианты трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. - № 6. – С. 518-524
4. С. И. Китавина, В. С. Петровичев, А. Н. Ермаков, И. Г. Никитин. Инкапсулированный некротический панкреатит // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2. - № 4. – С. 471-480.
5. В. Т. Ивашкин, А. Г. Кригер, А. В. Охлобыстин, Анищенко М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32. - № 2. – С. 99-156.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Левченко А.И. не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной работе ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
доктор биологических наук, доцент, профессор РАН

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент



  
Д.В. Ребриков

  
О. М. Демина

« 9 » октября 2024 г.