

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Ткачева Александра Васильевича на автореферат 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).

Диссертационное исследование Левченко А.И. посвящено изучению состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом, в частности с сопутствующей экзокринной недостаточностью поджелудочной железы различной степени тяжести.

Хронический панкреатит длительное, прогрессирующее, воспалительное заболевание поджелудочной железы, с течением времени приводящее к нарушению экзокринной и эндокринной функции. Главное терапевтическое направление - заместительная ферментная терапия, которая при адекватно подобранной дозе, соблюдении пациентом правил дозирования и времени приема препаратов панкреатина, предполагает полную компенсацию недостатка ферментов, а следовательно, и выраженности клинической симптоматики. В клинической практике специалисты сталкиваются с проблемой неэффективности назначенной терапии, что заставляет дифференцировать проявления экзокринной недостаточности с нозологиями схожими по симптоматике, как например с синдромом избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, симптомы которого не специфичны, а главные схожи с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. До настоящего времени строгих диагностических рекомендаций для верификации синдрома избыточного бактериального роста нет, несмотря на многочисленные мировые исследования, что побуждает клиницистов, эмпирически склоняться в пользу наличия синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью и назначать препараты, прямо влияющие на качественный и количественный состав кишечной микробиоты.

Исследований, посвященных теме, подобной диссертации единицы и те представлены лишь зарубежными авторами, к тому же нет исследований с похожим списком критериев включения/невключения, что имеет значение для получения наиболее достоверных данных. Полученные результаты исследования предоставляют возможность избежать не только гипердиагностики, но и улучшить прогноз у пациентов с хроническим панкреатитом, в частности с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, используя не полипрагмазию и эмпирическое лечение, а персонифицированный подбор эффективной дозы

ферментной терапии, что позволит стабилизировать состояние пациента, улучшить качество жизни и снизить вероятность трансформации хронического процесса в рак.

Научная новизна исследования Левченко А.И. очевидна, впервые предложены бактериальные рода, как биомаркеры отражающие эффективность назначенного режима заместительной ферментной терапии, а также биомаркеры демонстрирующие ее неэффективность и неблагоприятное течение патологического процесса. Бактериальные рода определены современной технологией оценки кишечной микробиоты – биоинформатической обработкой данных секвенирования. В качестве группы сравнения использованы данные о метагеномах здоровых лиц субъектов Российской Федерации.

Полученные результаты достоверны и имеют важную практическую значимость. На их основе предложен алгоритм оценки эффективности заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите с различной степенью экзокринной недостаточности поджелудочной железы на основании таксономического состава кишечной микробиоты, что имеет высокую практическую значимость.

Автореферат полностью раскрывает содержание диссертационной работы, содержит ее основные положения и выводы. Диссертационное исследование выполнено на достаточном количестве материала (132 пациента с хроническим панкреатитом и различной степенью экзокринной недостаточности поджелудочной железы). При проведении исследования автором использованы современные и информативные методы обследования (клинические, лабораторные, инструментальные), соответствующие поставленным цели и задачам. Для статистической обработки данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам, научно обоснованы и аргументированы. Основные положения диссертации изложены в 5 печатных работах, 5 из которых входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, внедрены в научно-педагогический процесс, используются в лечебной работе гастроэнтерологического отделения.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет. Исходя из содержания автореферата можно заключить, что диссертационная работа Левченко Анны Игоревны на тему: «Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, академика РАН, профессора Маева Игоря Вениаминовича, и представленная для защиты на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором разработаны новые теоретические положения, определяющие решение научной задачи по определению бактериальных родов, как биомаркеров, отражающих неблагоприятное течение хронического панкреатита, так и биомаркеров, отражающих эффективность подобранного режима заместительной ферментной терапии, с целью оптимизации тактики ведения и улучшения результатов заместительной ферментной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом и различной степенью экзокринной недостаточности поджелудочной железы, что имеет несомненное значение для внутренних болезней.

Диссертационная работа полностью соответствует всем критериям и требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ростовский государственный Медицинский  
университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Ткачев

11 марта 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора Александра Васильевича Ткачева заверяю:

Ученый секретарь учёного совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ростовский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Телефон: 8 (863) 285-32-13

Email: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru)

Сайт: <https://rostgmu.ru/>



## ОТЗЫВ

доктора медицинский наук, профессора Осипенко Марины Федоровны на автореферат диссертационной работы Левченко Анны Игоревны «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

Диссертационное исследование, выполненное А.И. Левченко посвящено актуальной проблеме, активно всесторонне изучаемой в настоящее время применительно к разным патологическим состояниям, состоянию микробиоты и ее изменению в динамике лечения у больных хроническим панкреатитом. Существенный вклад в клиническое течение панкреатита, а также в развитие осложнений (мальнутриция) вносит экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которая ассоциирована с изменением состава микробиоты как тонкой кишки, что показано на синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, так и в толстой кишке, что изучено гораздо меньше.

Сформулирована конкретная цель исследования, касающаяся анализа состава кишечной микробиоты для оптимизации ведения больных хроническим панкреатитом с различной степенью экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Сформулировано 5 задач.

Дизайн исследования соответствовал двухэтапному, сравнительному, проспективному исследованию с ретроспективным анализом. Достаточный объём выборки (132 пациента с хроническим панкреатитом) для решения поставленных задач, четко сформулированы критерии включения/невключения, определены критерии диагноза и оценки степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы согласно российским и международным стандартам. Применялась биоинформатическая обработка данных секвенирования при исследовании микробиоты – самая современная технология оценки микробиоты в мире; в качестве группы сравнения использованы данные о метагеномах здоровых лиц субъектов Российской Федерации (РФ),  $n = 96$ . Автором применены современные и адекватные методы статистического анализа полученных результатов, включающие оценку нормальности распределения, в зависимости от результатов которого использовали средние значения и стандартное отклонения или медианы и интерквартильный интервал, или критерии Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова (для сравнения двух групп) и критерии Краскела – Уоллиса (при сравнении трёх групп), а также критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера для сравнения качественных признаков.

Научная новизна исследования заключается в том, что было показано в динамике наблюдения изменение состава бактерий кишечника на основе таксономического состава микробиоты (условно-патогенных родов бактерий, продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и бактерий с потенциально пробиотическими свойствами) в процессе лечения, ассоциированное с эффективностью купирования экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Предложены бактериальные биомаркеры, отражающие неблагоприятное течение патологического процесса. С позиций практической значимости предлагается еще один инструмент для комплексной оценки эффективности

терапии экзокринной недостаточности, развившейся вследствие хронического панкреатита.

Полученные результаты достоверны, выводы (5), положения, выносимые на защиту (2), обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

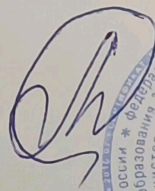
Таким образом, работа выполнена автором на высоком методическом уровне и является законченной.

Автореферат имеет четкую структуру, написан грамотным, понятным языком, полученные данные хорошо и уместно иллюстрированы. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Основные результаты исследования изложены в 5 научных работах, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК.

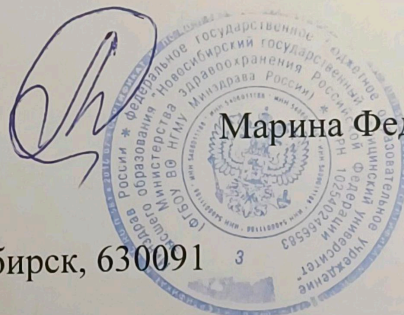
Исходя из представленных в автореферате сведений, диссертационная работа Левченко Анны Игоревны «Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Маева Игоря Вениаминовича, отвечает требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой  
пропедевтики внутренних болезней  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
« 7 » марта 2024 г.



Марина Федоровна Осипенко

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091  
тел. +7(383)3433289  
e-mail: ngma@bk.ru



В соответствии с п. 4.13 приказа Минобрнауки России от 09.01.2020 № 1 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России



ФГБОУ ВО НГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ  
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ  
« 7 » марта 2024 г.