ОТЗЫВ

официального оппонента Козловой Ирины Вадимовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Кузьминой Татьяны Николаевны «Предупреждение и лечение нутриционной недостаточности после резекции кишечника», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.28 – Гастроэнтерология, 14.01.17 – Хирургия

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Кузьминой Татьяны Николаевны посвящена актуальной проблеме - коррекции нутриционной недостаточности у пациентов, перенесших резекции кишечника различного объема.

Показаниями к обширным операциям на кишечнике являются как рефрактерные к терапии воспалительные заболевания кишечника, опухоли так и острые ситуации, проводящие к некрозу кишки (тромбозы брыжеечных сосудов, странгуляционная кишечная непроходимость, травмы).

После обширных резекций кишки с учетом объема проведенной операции зачастую развиваются различные варианты нутриционной недостаточности, которая резко снижает качество жизни пациентов и имеет серьезный жизненный прогноз. Поиск новых маркеров для оценки качества адаптации сохраненной после резекции части кишки, особенно в случае развития стойкого нарушения всасывания и усвоения белков, электролитов, витаминов - одна из актуальных проблем в лечении пациентов с синдромом резецированного кишечника.

Усугубление нутриционной недостаточности после резекции кишки, при нарушении ее анатомии, может быть связано с различными причинами, в том числе, с изменениями метаболической активности кишечной микробиоты. Своевременная диагностика и коррекция дисбаланса кишечной микробиоты способны влиять на полноту восстановления функций оставшейся части кишки.

До настоящего времени отсутствует единая классификация, включающая описание нутриционного статуса, фазы течения нутриционной недостаточности и

ее прогноза. Несомненная такая классификация позволила бы унифицировать тактику ведения пациентов после различных по объему резекций кишечника.

Очевидна и необходимость внедрения в практику универсального алгоритма наблюдения за пациентами с синдромом резецированного кишечника для предотвращения нутриционной недостаточности. Продиктованная практикой потребность в единой системе нутриционной реабилитации взрослых пациентов с последствиями резекции кишечника актуальность рецензируемого исследования. Т.Н. Кузьминой «Предупреждение и лечение нутриционной недостаточности после резекции кишечника».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Диссертационная работа Т.Н. Кузьминой представляет собой законченное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. По своему содержанию и структуре диссертация полностью соответствуют сформулированной автором цели, которая заключается в улучшении результатов лечения нутриционной недостаточности у пациентов с последствиями операций на кишке. Решение поставленных автором задач логично и последовательно представлено во всех главах диссертации, квинтэссенция работы отражена в заключении, выводах и практических рекомендациях.

Исследование, проведенное Кузьминой Т.Н., основано на значительном по объему клиническом материале: выполнено комплексное обследование, лечение и проспективное наблюдение в течение до 2 лет за 239 пациентами, перенесшими резекции кишечника различных объемов и уровней.

Материал, полученный в ходе клинико-лабораторного обследования, подвергнут тщательной статистической обработке, выполненной на современном уровне с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; “Statistica v. 6,0”; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998.

Выводы диссертации полностью обоснованы, соответствуют поставленным цели и задачам, четко сформулированы, логичны, корректны. Новые способы лечения нутриционной недостаточности с учетом особенностей, представленных в созданной автором клинико-патогенетической классификации, легли в основу

корректных практических рекомендаций, реализация осуществима в повседневной клинической практике.

Достоверность, новизна, практическая значимость результатов диссертационного исследования, выводов и практических рекомендаций

В диссертации Кузьминой Т.Н. обобщен значительный клинический материал - тщательное динамическое обследование 239 пациентов, наблюдающихся в период до двух лет. После проведенного корректного статистического анализа всего массива полученных данных достоверность результатов не вызывает сомнений.

Научная новизна исследований в том, что впервые уточнены клинические и лабораторные проявления нутриционной недостаточности после различных объемов резекции тонкой и толстой кишки на фоне различных заболеваний.

Безусловной научной новизной является клинико-диагностическая оценка роли сывороточного цитруллина в определении риска нутриционной недостаточности после резекции кишечника, впервые убедительно показано, что цитруллин сыворотки крови - один из важных показателей функциональной активности тонкой кишки, особенно в случаях обширных резекций при длине оставшейся части кишки менее 2 метров.

Приоритетный характер носят данные об ассоциации различных вариантов резекции кишечника с определенными сочетаниями профилей короткоцепочечных жирных кислот в копрофильтратах. Эти результаты во многом определили необходимость предложенного автором дифференцированного подхода к коррекции нутриционных нарушений.

Несомненной научной новизной и реальным практическим значением обладает созданная диссертантом новая клинико-патогенетическая классификация, включающая клинико-лабораторные критерии, описывающая фазы течения и прогноз нутриционной недостаточности.

Впервые предложена модифицированная схема терапии нутриционных расстройств, с учетом фазы адаптации, выделением новых клинико-лабораторных критериев степени нутриционного риска, доказавшая свою эффективность и безопасность в ходе проведенных исследований.

Приоритетное научное и практическое значение имеет впервые предложенный алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами с синдромом

резецированной кишки, определяющий в конечном итоге стратегию и тактику лечения нутриционных расстройств в разные периоды после резекции.

Оценка диссертации по содержанию,

достоверности и новизне полученных результатов

Диссертация Т.Н. Кузьминой является законченным научным квалификационным трудом, написанном в классическом стиле, содержит введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, пять глав, посвященных собственным результатам, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический список включает 257 источников: 62 - отечественных и 195 -иностранных авторов. Подавляющее большинство литературных источников датированы последними 5-7 годами. Диссертация иллюстрирована 69 таблицами, 19 рисунками, описанием пяти клинических примеров, каждый из которых завершают главы собственных исследований. В конце диссертации приведены три приложения.

Во введении отражены актуальность, цель, задачи диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, практическая значимость, личный вклад автора в выполнение работы, сведения об апробации и внедрении результатов в практику.

Обзор литературы написан в полемическом плане. В нем приведены данные о показаниях к различным видам и объемам резекции кишечника, обсуждаются универсальные и специфичные для каждого вида вмешательств механизмы развития нутритивной недостаточности, проведен глубокий анализ современных классификаций кишечной недостаточности после резекций разного объема, анализируются методы компенсации нутритивной недостаточности. В завершении обзора автор приходит к выводу недостаточной информативности применяемых в практике нутриционных параметров, не позволяющих в полной мере прогнозировать течение и развитие осложнений после проведенной резекции кишечника, делает вывод о необходимости использования новых информативных маркеров метаболических нарушений с учетом уровня и объема резекции кишечника. Обзор написан грамотным литературным языком, читается с интересом.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования, содержит клиническую характеристику обследованных пациентов, результаты лиц контрольной группы, сопоставимой с основными группами по возрасту, приводятся критерии включения и невключения в исследование. Работа выполнена в режиме открытого нерандомизированного контролируемого проспективного исследования, проведенного в четыре этапа. Дизайн исследования современен, адекватен цели и задачам исследования, что позволило автору получить достоверные результаты. Использованные диссертантом методы исследования современны, адекватны поставленным задачам, имеют достаточные чувствительность и специфичность. Поражает объем клинических, лабораторных, инструментальных параметров, которые подвергнуты глубокому и тщательному анализу. Корректность предложенного автором обследования и лечения пациентов подтверждены этической экспертизой.

В третьей главе диссертации приведены различия клинической картины и лабораторно-инструментальные особенности нутриционной недостаточности у пациентов с различным объемом резекции тонкой и толстой кишки, выявлена значимая связь клинико-лабораторных изменений гомеостаза и объема, типа и причины резекции кишечника.

В четвертой главе автором представлены результаты исследований различных профилей короткоцепочечных жирных кислот в копрофильтратах пациентов с резецированным кишечником. Полученные данные стали основой для модификации нутриционной терапии.

В пятой главе дана оценка клинико-прогностического значения определения содержания цитруллина в сыворотке крови как маркера функциональной полноценности оставшейся после резекции части кишечника. Этот раздел диссертации имеет важное научное и практическое значение, поскольку с учетом клинико-диагностического значения цитруллина были уточнены показания к длительному парентеральному питанию.

Определение типов и фаз нутриционной недостаточности у пациентов с синдромом резецированного кишечника, стало весомым аргументом для предложенной автором модифицированной терапии и легло в основу новой

клинико-патогенетической классификации синдрома резецированного кишечника. Эти данные изложены в шестой и седьмой главах.

В заключении автор проводит детальный анализ полученных результатов с привлечением дискуссионных вопросов, обсуждаемых в литературе, излагает собственную концепцию развития нутриционной недостаточности и обосновывает новый модифицированный подход к ее коррекции.

Работу завершают 9 выводов и 5 практических рекомендаций, отражающих основные результаты исследований. Разносторонний и корректный статистический анализ полученных результатов определил несомненную достоверность выводов. Практические рекомендации диссертации изложены в редакции, адаптированной для применения в повседневной клинической практике.

Таким образом, последовательность изложения диссертационной работы логична, проблема, сформулированная как цель исследования раскрыта, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации корректны, обоснованы, достоверны, подтверждены в ходе статистической обработки и полностью отражают обладающие научной новизной и практической значимостью результаты диссертационного исследования Т.Н. Кузьминой.

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику и используются в деятельности отдела патологии кишечника, а также в образовательном процессе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы». Основные положения и выводы исследования приведены в материалах лекций, семинаров, доложены на научно-практических конференциях для врачей г. Москвы и Российской Федерации.

Полнота опубликования результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы Т.Н. Кузьминой освящены в научной печати в виде 47 опубликованных научных работ, из которых 17 статей- в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные

результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук: в журналах «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» - 8 статей, «Терапевтический архив» - 1 статья, «Доктор Ру» - 2 статьи, «Клиническая геронтология» - 1 статья, «Фундаментальные исследования» - 2 статьи, «Фарматека гастроэнтерология/гепатология» - 1 статья, «Вопросы диетологии» -1 статья, «Доказательная гастроэнтерология» - 1 статья. «Медицинский алфавит (Практическая гастроэнтерология) – 1 статья, CONSILIUM medicum – 2 статьи. Т.Н. Кузьмина - соавтор 7-ми глав в 4-х опубликованных монографиях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит полную характеристику работы, приведены актуальность темы диссертации, ее цель, задачи, научная новизна, практическая значимость, основное содержание глав, выводы и практические рекомендации. В целом содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации. Он оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней».

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования Т.Н. Кузьминой нет. При знакомстве с диссертацией возникли приведенные ниже вопросы и одно замечание.

1.Проводилась ли пациентам с синдромом резецированого кишечника базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника, полихимиотерапия - после удаления опухолей, антикоагулянтная терапия после резекций по поводу мезентериальных тромбозов? Если да, анализировали ли Вы эффективность нутриционной поддержки с учетом варианта базисной терапии?

2. Чем Вы руководствовались при выборе метронидазола и конкретного эубиотика в предложенных Вами схемах модифицированной терапии? Назначались ли указанные схемы однократно или повторно в периоде проспективного наблюдения?

3. Несомненным украшением работы стали бы прогностические математические модели, основанные на как на некоторых классических критериях нутрицоннной недостаточности, так и на новых, предложенных диссертантом

параметрах – профиле короткоцепочечных жирных кислот и уровне цитруллина в сыворотке крови. Совершенно очевидно, что данные для проведения регрессионного анализа и построения прогностических математических моделей вариантов течения нутриционной недостаточности, имеются: они отражены в таблицах по динамическому анализу соответствующих показателей в разных периодах после операции. Диссертанту следует лишь сформулировать эту задачу перед математиками. Очевидна практическая потребность в таких прогностических математических моделях, которые станут надежным подспорьем в работе мультидисциплинарной команды врачей, курирующих пациентов с синдромом резецированного кишечника.

Указанные вопросы носят уточняющий, а замечание – рекомендательный характер и не снижают сугубо положительной оценки диссертационной работы в целом.

Заключение

Диссертационная работа Татьяны Николаевны Кузьминой «Предупреждение и лечение нутриционной недостаточности после резекции кишечника», выполненная лично автором, при консультировании доктора медицинских наук Елены Анатольевны Сабельниковой и члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Игоря Евгеньевича Хатькова, представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.28 – «Гастроэнтерология» (медицинские науки) и 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки), является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – улучшение результатов лечения нутриционной недостаточности у больных с последствиями операций на кишечнике.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и научно-практической значимости полученных результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационная работа Т.Н. Кузьминой соответствует специальностям 14.01.28 – «Гастроэнтерология» (медицинские науки), 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки), полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановления Российской Федерации от 21.04.2016 г. №

335, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемых к докторским диссертациям, а её автор достойна присуждения искомой ученой степени доктора наук по специальностям: 14.01.28 – «Гастроэнтерология» (медицинские науки), 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки).

Официальный оппонент
заведующая кафедрой терапии,
гастроэнтерологии
и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского» Минздрава России
доктор медицинских наук (специальность -14.01.04-внутренние болезни),
профессор, заслуженный врач РФ **Козлова Ирина Вадимовна**

01.04.2021.

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
Тел.: +7 (8452) 27-33-70, e-mail: meduniv@sgmu.ru, www.sgmu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.В. Козловой ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО
«Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ
доктор медицинских наук, доцент Т.Е. Липатова

В диссертационный совет 850.020.01

при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

(Адрес: Москва, 111123, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

Докторе медицинских наук, профессоре Козловой Ирине Вадимовне по докторской диссертации Кузьминой Т.Н.

на тему: «Предупреждение и лечение нутриционной недостаточности после резекции кишечника»

по специальностям: 14.01.28 – гастроэнтерология (Медицинские науки); 14.01.17-хирургия (Медицинские науки)

Фамилия, имя, отчество (полностью)	**Год рождения, гражданство**	**Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация**	**Полное название и адрес организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)**	**Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)**	**Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях**
Козлова Ирина Вадимовна	1958 г/р Российская Федерация	Доктор медицинских наук (14.01.04-внутренние болезни), Профессор по кафедре	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования	Заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии	1. Козлова И.В. Биомаркеры воспалительных заболеваний / И.В. Козлова, М. М. Кудишина, А. Л. Пахомова// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 9 (157). С. 4-9.

		факультетской терапии	«Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, Саратовская область, Саратов, ул. Б. Казачья, дом 112. Тел.8(8452)-27-33-70 E-mail: meduniv@sgmu.ru, E-mail: kozlova@inbox.ru.		2. Козлова И.В. Кожные проявления при воспалительных заболеваниях кишечника/ Кудишина М.М., Козлова И.В., Яваева Е.А.//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 3 (175). С. 113-117. 3. Кудишина М.М., Козлова И.В. Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 52-58. 4.И. В. Козлова Колоноциты, иммунопозитивные к синтазе жирных кислот и CD3 при воспалительных заболеваниях кишечника/ Кудишина М.М., Козлова И.В., Пахомова А.Л., Крылова Ю.С. // Медицинский вестник Северного Кавказа ,2020. Т.15 №2; С.225-229 5. И.В. Козлова Эпидемиологические и клинико-морфологические критерии диагностики воспалительных заболеваний кишечника/ Козлова И.В., Шульдяков А.А., Кудишина М.М., Тихонова Т.А. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2019622074, 14.11.2019. Заявка № 2019621255. Опубликовано. 17.12.2020 6. И.В. Козлова Озонотерапия в лечении рефрактерных форм

					обострений язвенного колита /Козлова И.В., Субботин А.Н., Сумбаев А.В. и др. Биорадикалы и антиоксиданты 2016. Т.3.№3. С.115-116 7. Козлова И.В. Клинико-диагностическое содержание тканевых нейротрансмиттеров при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника /Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Бадиева О.Е.// Молекулярная медицина. 2015. №3. С.8-13 8. Козлова И.В. Полипы толстой кишки: возрастные, гендерные особенности/ Лаптева Е.А., Козлова И.В., Бофанова Г.В.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. №5(105) С.63-64.

Выше представленные данные подтверждаю и

согласна на обработку моих персональных данных _____И. В. Козлова

Подпись официального оппонента Ирины Вадимовны Козловой ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ

Доктор медицинских наук, доцент Т.Е. Липатова

01.04.2021г