

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Марусенко Ирины Михайловны на диссертационную работу
Гульневой Марины Юрьевны на тему «Особенности микробиоценоза
организма при ревматических заболеваниях», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.22 – Ревматология

Актуальность темы диссертации

Актуальность исследования, посвященного изучению микробного биоценоза организма больных ревматическими заболеваниями, не вызывает сомнения. На возникновение и распространение данных заболеваний значительное влияние оказывает комменсальная микробиота, основным резервуаром и местом обитания которой являются открытые биотопы. В настоящее время отмечается возрождение интереса к кишечной микрофлоре и ее влиянию на здоровье и болезни человека. Появляются новые факты, свидетельствующие о связи кишечного биоценоза с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта, но и сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, аллергическими и аутоиммунными болезнями. Основные механизмы участия микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний остаются нераскрытыми. Изучение микробиома человека при ревматических заболеваниях может помочь определить патогенетическое значение микроорганизмов в развитии болезни. Имеются немногочисленные, противоречивые сведения о характере микрофлоры организма больных ревматическими заболеваниями, а также доказательства того, что изменение микробиома слизистых оболочек повышает риск развития ревматической патологии. В настоящее время накоплен небольшой опыт применения коррекции микрофлоры у ревматологических больных, получены позитивные клинические результаты.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна

Основные положения работы, представленной автором, отличаются новизной. Впервые в Российской Федерации проведено комплексное клинико-лабораторное изучение микробиоценоза организма больных остеоартрозом (ОА), ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), позволившее получить достоверные сведения о распространенности и особенностях дисбиотических нарушений. Установлено, что дисбиоз кишечника является общим клинико-лабораторным синдромом изученных ревматических заболеваний. Впервые определены биологические свойства оппортунистических микроорганизмов, выделенных у больных, на основании исследования их адгезивных, персистентных характеристик и чувствительности к антибиотикам. Продемонстрированы результаты эффективного использования пре- и пробиотиков в комплексной терапии ОА, РА и СКВ. Нормализующее влияние на микробный статус и клинические проявления дисбиоза позволяет обосновать их применение в качестве новых терапевтических стратегий.

Выполненная работа вносит вклад в разработку и решение проблемы в области изучения микробиома человека при ревматических заболеваниях. Полученные данные об особенностях микробиоценоза организма больных и свойствах условно-патогенных бактерий создают теоретическую основу для дальнейших исследований новых терапевтических подходов в ревматологии.

Диссертационная работа Гульневой М.Ю. имеет практическую значимость: по результатам работы рекомендовано внедрение методов оценки микробного статуса пациентов. Предложено определение носительства условно-патогенных энтеробактерий (УПЭБ) на слизистой оболочке носа в качестве информативного показателя наличия дисбиотических нарушений у больных. Сведения о преимущественной антибиотикочувствительности выделенных в рамках исследования

микроорганизмов позволяют сформулировать практические рекомендации по рациональному выбору антибиотиков у ревматологических больных. Результаты исследования демонстрируют целесообразность использования методов коррекции микробного статуса у пациентов с факторами риска развития дисбиоза. Использование комбинации пре- и пробиотика при микробиологических нарушениях III степени позволяет оптимизировать лечение ревматических заболеваний. Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к внедрению в практику работы ревматологов и терапевтов.

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала, аргументированным анализом полученных результатов, которые корректно сопоставлены с результатами исследований других авторов. При анализе собственных результатов использованы современные статистические методы обработки материала, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты проведенного исследования освещены в 59 печатных работах, в том числе в двух монографиях, одном учебном пособии, 19 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, трех работах в международных научных изданиях. Результаты исследования были представлены на международных и российских конгрессах и конференциях.

Оценка содержания диссертации, её структуры, объема и методов исследования

Диссертация Гульневой М.Ю. является законченным научным квалификационным трудом, написана в традиционном стиле, состоит из

введения, десяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 363 источника, из них 75 отечественных и 288 иностранных авторов. Работа изложена на 262 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 117 таблицами и 25 рисунками.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цель и задачи исследования сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе (обзор литературы) обсуждаются социально-экономическая значимость ревматических заболеваний, современные представления об особенностях микробиоценоза больных ревматическими заболеваниями, роли оппортунистических микроорганизмов в их развитии, биологических свойствах условно-патогенных бактерий, методах нормализации микробиоты при ревматических заболеваниях, логически обосновывается необходимость выполнения данной работы. Автор провела всесторонний анализ отечественных и зарубежных источников литературы, имеющих непосредственное отношение к цели и задачам диссертационной работы, что свидетельствует о глубоком знании предмета исследования.

Во второй главе представлены дизайн и организация исследования. Дана характеристика обследованных больных, подробное описание методов исследования. Для достижения поставленной цели автором использованы современные и адекватные поставленным задачам методы клинического, инструментального и лабораторного исследования у 304 пациентов. Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью корректных методов статистической обработки полученных данных.

В третьей главе приведены результаты изучения микробиоценоза организма больных остеоартрозом. Было установлено, что у 75,38% больных

ОА имелись микробиологические изменения микрофлоры толстого кишечника с преобладанием нарушений II степени. При избытке массы тела и ожирении различной степени определяли меньшее количество бактероидов, достигавшее минимальных значений при ожирении III степени. Инфекции дыхательных, мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта в анамнезе сопровождались наличием в открытых биотопах условно-патогенных микроорганизмов, что свидетельствует о нарушении элиминации патогенов и хронизации воспалительных заболеваний. Выявлены особенности микробиоценоза при проведении противовоспалительной терапии. У больных ОА при постоянном использовании НПВП в 27,78% случаев были обнаружены микробиологические нарушения микрофлоры кишечника III степени.

В четвертой главе анализируются результаты изучения микробиоценоза организма больных ревматоидным артритом, у 80% больных были выявлены микробиологические нарушения микрофлоры кишечника II–III степени. Высокая степень активности, наличие системных проявлений, длительность заболевания свыше 10 лет, пожилой возраст пациентов и применение генно-инженерных биологических препаратов сопровождались повышенной колонизацией организма условно-патогенными энтеробактериями и коагулазоположительным стафилококком. У больных РА перенесенные коморбидные инфекции ассоциировались с выявлением на слизистой носа коагулазоположительных стафилококков и 100% бактериурией с преимущественным выделением *E. coli* и бактерий рода *Proteus*.

В пятой главе проведен анализ микробиоценоза организма больных системной красной волчанкой и установлено формирование микробиологические нарушения микрофлоры кишечника III степени более чем у 50% больных. Условно-патогенные энтеробактерии родов *Enterobacter* и *Klebsiella* обнаруживали в моче и на слизистых оболочках носа, что

характеризует транслокацию микроорганизмов в нетипичные биотопы. У больных СКВ при применении преднизолона в формировании микробиоценоза кишечника приобретали значение атипичные кишечные палочки, энтерококки и микроорганизмы, обладающие гемолитической активностью. Нарушались симбиотические взаимоотношения микроорганизмов, золотистый стафилококк выявлялся в составе доминирующих видов.

В шестой главе представлены результаты изучения биологических свойств условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у больных. Изученные микроорганизмы отличались высоким персистентным потенциалом. Имели выраженные адгезивные свойства, проявляли антилизоцимную и антилактоферриновую активность, обладали существенно большей способностью к биопленкообразованию по сравнению с контрольными образцами и проявляли преимущественную чувствительность к ряду антибиотиков, которые рекомендованы в качестве препаратов выбора. Способность микроорганизмов противостоять защитным факторам макроорганизма: устойчивость к действию лизоцима и лактоферрина, формирование биопленок и устойчивость к антибиотикам, обеспечивают им длительную персистенцию в организме больного. Обнаруженные особенности отражают агрессивность условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у ревматологических больных.

В седьмой главе представлены результаты изучения уровня IgG-антител к бактериальным антигенам у больных ревматическими заболеваниями. Наблюдалось более частое выявление IgG антител к антигенам условно-патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*), что может быть обусловлено изменением микробиоценоза различных биотопов и колонизацией организма больных условно-патогенной микрофлорой. Большой титр IgG антител к нескольким видам условно-патогенных

бактерий характеризует поликлональную стимуляцию иммунного ответа, ассоциируется с расстройством системы распознавания при селективном ответе на антигены микроорганизмов.

В восьмой главе представлены результаты использования пре- и пробиотиков в целях коррекции микробиологических нарушений III степени у обследованных больных. Продемонстрирован позитивный модулирующий эффект на микробиоту: увеличение количества бифидобактерий, лактобактерий, кишечных палочек, более редкое обнаружение и в меньшем титре условно-патогенных бактерий, что позволило рекомендовать применение пре- и пробиотиков для оптимизации терапии ревматических заболеваний.

В девятой главе проведен комплексный анализ выявленных особенностей микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях. Установлено, что наиболее значимыми факторами в формировании дисбиотических нарушений являются активность заболевания у больных СКВ и РА, пожилой возраст и терапия с использованием генно-инженерных биологических препаратов у больных РА, перенесенные коморбидные инфекции и постоянное применение НПВП у больных ОА. Полученные в настоящем исследовании результаты позволили охарактеризовать взаимодействие микрофлоры и макроорганизма, а также потенциальную роль микробиоты в патогенезе ревматических заболеваний.

Обсуждение результатов исследования представляет собой всесторонний анализ собственных данных в сопоставлении со сведениями литературы. Проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Раздел написан последовательно и логично.

Выводы обоснованы, логично вытекают из поставленных цели и задач исследования, полностью соответствуют приведенным результатам

исследования. Полученные данные позволили сформулировать четкие практические рекомендации.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по материалам диссертационного исследования нет. Однако при изучении работы возникли следующие вопросы:

1. В главе 2 «Материалы и методы исследования» описано включение в исследование 130 больных ревматоидным артритом, в таблице 2.2 приведена клинико-лабораторная характеристика этих больных. Однако в главе 4 «Микробиоценоз организма больных ревматоидным артритом» анализ кишечной микрофлоры и микрофлоры открытых биотопов проведен у 70 пациентов РА. Что изучалось у остальных больных ревматоидным артритом?
2. В главе 3 «Микробиоценоз организма больных остеоартрозом» указано, что 28 пациентов (40%) имели системные проявления. Какие это были системные проявления и повлияло ли их наличие на характер микрофлоры кишечника?
3. В ходе исследования у пациентов с остеоартрозом, использовавших НПВП в постоянном режиме, отмечено выделение условно-патогенных энтеробактерий в 72,22% случаев, а микроорганизмов с гемолитической активностью – в 83,33%. Однако при изучении микробиоценоза организма в группе больных ревматоидным артритом нет указания на выявление каких-либо особенностей микрофлоры в зависимости от приема НПВП, несмотря на то, что 73,85% больных РА принимали НПВП с симптоматической целью. Проводилась ли оценка особенностей микробиоценоза кишечника у больных ревматоидным артритом, принимающих и не принимающих НПВП?

Заключение

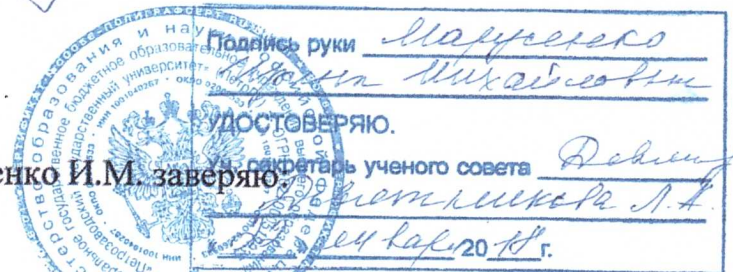
Диссертация Гульневой Марины Юрьевны на тему: «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Носкова Сергея Михайловича, является законченным научным исследованием на актуальную тему, содержит новые данные, которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный
университет»
доктор медицинских наук,
профессор

Марусенко Ирина Михайловна

« 22 » января 2018 г.

Подпись д.м.н., профессора Марусенко И.М. заверяю:



Адрес официального оппонента: 185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск,
Проспект Ленина, д.33. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»
Тел. 8 (8814-2) 71-10-01; e-mail: rectorat@petru.ru, imarusenko@yandex.ru