

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Червинца Вячеслава Михайловича на диссертационную работу Шевцова Вячеслава Вячеславовича «Состояние микробиоты дыхательных путей и кишечника у больных раком легкого, ассоциированного с ХОБЛ, и методы ее коррекции», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Актуальность темы. Наиболее распространёнными причинами смерти от рака в мире являются рак лёгкого, рак желудка и рак печени. Среди больных раком легких доля пациентов с ХОБЛ составляет более 50%. Анализ причин смерти онкологических больных выявил, что инфекционные осложнения являются в 28,6-32,0% причиной гибели онкологических больных. Одним из наиболее грозных осложнений, приводящих к смерти больных, оперированных по поводу рака легких, является нозокомиальная пневмония. Основными патогенами инфекционных лёгочных осложнений у больных хирургического профиля являются грамотрицательные условно-патогенные микроорганизмы, подавляющее большинство из которых имеет первичное или вторичное гастроэнтерогенное происхождение. Длительное и частое бесконтрольное применение антибиотиков при лечении обострения ХОБЛ приводит к развитию дисбиоза кишечника. В фазе обострения у больных ХОБЛ в 49% случаев выявлены идентичные штаммы условно-патогенных микроорганизмов в биотопах кишечника и бронхолёгочного аппарата. Высказано предположение, что это обусловлено не только механизмами кооперации между отдельными видами бактерий, но и их транслокацией из одних органов в другие. Кроме дисбиотических изменений в нормальной микрофлоре толстой кишки, у больных ХОБЛ имеются выраженные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В процессе лечения пациента, страдающего раком легкого, ассоциированного с ХОБЛ, чрезвычайно важно знать состояние микрофлоры дыхательной системы и кишечника.

Больные раком легких, ассоциированным с ХОБЛ, в пред- и послеоперационном периоде нуждаются в специальной сопроводительной терапии для профилактики и лечения нозокомиальной пневмонии и других инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, что несомненно является актуальной задачей и

будет способствовать улучшению качества жизни этой категории онкологических больных.

В связи с вышеизложенным цель диссертационной работы Шевцова В.В. является актуальной и обоснованной.

Степень новизны, обоснованности, достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Поставленные автором цель и задачи исследования успешно выполнены. Результаты проведенных исследований позволили автору сформулировать положения и выводы, характеризующиеся высокой степенью научной новизны.

Исследование состояния микробиоты нижних дыхательных путей и кишечника у больных со злокачественными опухолями лёгких, в том числе, ассоциированных с хронической обструктивной болезнью лёгких методом микробиологического и газо-жидкостного хроматографического анализа показало, что у больных раком легкого, ассоциированного с ХОБЛ, отмечается рост удельного веса грамотрицательной микрофлоры в нижних дыхательных путях. Основными патогенами для развития нозокомиальной пневмонии у больных раком лёгких, ассоциированным с ХОБЛ, является грамотрицательная микрофлора за счет таких УПМ как *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *C. freundii*. Выявлено, что у 100% больных раком легкого, ассоциированного с ХОБЛ, имеется дисбиоз кишечника разной степени тяжести. Выявлено что, молекулярными маркерами риска развития нозокомиальной пневмонии в послеоперационном периоде у больных раком лёгкого, ассоциированного с ХОБЛ, является повышение абсолютной концентрации КЖК в мокроте и снижение в кале, повышение пропионовой и масляной кислот, снижение содержания уксусной кислоты, смещение анаэробного индекса (АИ) в область отрицательных значений, увеличение показателя отношения изокилот к кислотам с неразветвлённой цепью (ZiC_n/C_n , iC_5/C_5), повышение суммарного показателя изокилот. Показано, что определение короткоцепочечных жирных кислот методом газо-жидкостного хроматографического анализа (ГЖХ – анализа) в различных биологических субстратах может быть использовано в обследовании больных раком легкого (РЛ) с диагностической целью (для объективиза-

ции микрoэкологичеcких нарушений), для оценки прогноза течения заболевания (развитие РЛ на фоне ХОБЛ), а также дающего возможность оценивать эффективность проводимой терапии. На основании полученных данных был скорректирован протокол сопроводительной терапии для больных данной категории, который снизил в два раза количество нозокомиальных пневмоний в раннем послеоперационном периоде у больных РЛ, ассоциированного с ХОБЛ, что способствует улучшению качества жизни данной категории онкологических больных.

Достоверность и новизна результатов исследования. Исследование, выполненное Шевцовым В.В., носит фундаментально-прикладной характер. Автор использовал адекватные поставленным задачам традиционные микробиологические методы исследования. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения, поскольку основана на достаточном объеме материала и современных методах сбора и обработки информации.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов проведенного комплексного исследования микробиоты нижних отделов дыхательных путей и кишечника больных злокачественными опухолями лёгких с помощью микробиологического и ГЖХ-анализа отделяемой мокроты и фекалий. В процессе статистической обработки данных использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ, частотный анализ, критерий Колмогорова – Смирнова, линейный регрессионный анализ. Полученные данные обработаны и представлены в виде таблиц и графических изображений. Основные положения и выводы диссертации отражены в 12 печатных работах, в том числе в рецензируемых журналах - 6; 6 – в материалах и сборниках конференций. Результаты исследований были представлены и обсуждены на научных конференциях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что расширены представления о патогенетической значимости изменений микробиоценоза в различных биотопах (дыхательные пути и кишечник) в развитии воспалительных осложнений в бронхолегочной системе. Доказана целесообразность исследования метаболитов

микрофлоры у больных со злокачественными новообразованиями респираторного тракта как нижних дыхательных путей, так и кишечника в связи с ее отягощающим влиянием на течение основного заболевания.

Практическая значимость работы заключается в том, что скорректирована схема сопроводительной терапии ("МИБ-терапии") для больных со злокачественными новообразованиями бронхов и лёгких с сопутствующей ХОБЛ в пред- и раннем послеоперационном периоде для профилактики и лечения нозокомиальной пневмонии и других инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Проведена клиническая и микробиологическая оценка эффективности схемы сопроводительной терапии (МИБ-терапии) для больных раком лёгкого и ХОБЛ. Использованная схема снизила в два раза количество нозокомиальных пневмоний и других инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в предоперационном и раннем послеоперационном периоде у больных раком легких, ассоциированным с ХОБЛ, что способствует улучшению качества жизни данной категории онкологических больных.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации. Диссертационная работа изложена на 172 страницах печатного текста. Структура диссертационной работы Шевцова В.В. соответствует ГОСТ 7.0.11-2011. Она состоит из: введения, обзора литературы, трех глав результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованных литературных источников, приложений. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 14 рисунками. Список литературы содержит 208 работы, в том числе 94 - отечественных и 114– зарубежных публикаций.

Во введении представлены сведения об актуальности и степени разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи, обобщена научная новизна, теоретическую и практическую значимость работы. Автор излагает методологию и методы собственных исследований, основные положения, выносимые на защиту. Материалы и методы дают полное представление об объеме материала, а

широкий диапазон использованных методов свидетельствует о высоком методическом уровне работы.

В обзоре данных литературы проанализирован достаточный объём информации о микробном пейзаже нижних дыхательных путей у больных раком лёгкого, в том числе ассоциированного с хронической обструктивной болезнью лёгких. Проведен анализ роли микробной колонизации нижних дыхательных путей в развитии нозокомиальной пневмонии у больных РЛ, ассоциированным с ХОБЛ. Дана оценка роли транслокации бактерий из желудочно-кишечного тракта в патогенезе нозокомиальной пневмонии. Проведен анализ литературных данных о связи нарушений микробиоценоза кишечника с развитием НП у больных РЛ, ассоциированного с ХОБЛ.

Результаты собственных исследований подробно представлены в трех главах. Диссертантом проведена комплексная оценка состояния микробиоты нижних дыхательных путей (НДП) и кишечника у больных РЛ на фоне ХОБЛ, основанная на результатах микробиологического исследования и исследования метаболитов микрофлоры методом ГЖХ - анализа. В первом разделе собственных исследований проанализированы данные о микробиоте нижних дыхательных путей у трёх групп больных.

Показано, что у больных раком лёгкого, ассоциированного с ХОБЛ, удельный вес грамотрицательных бактерий таких как *E. aerogenes*, *K. pneumonia*, *E. coli*, *Acinetobacter spp*, *M. catarrhalis* и грибов значительно выше, чем в группах больных раком лёгкого без ХОБЛ и в группе больных без опухолевой патологии в лёгких и ХОБЛ. Суммарно он равнялся удельному весу грамположительных бактерий, выделенных из НДП больных основной группы. Микроорганизмы выделялись как в монокультуре, так и в составе ассоциаций.

После проведенной антибиотикотерапии отмечено снижение удельного веса грамотрицательной микрофлоры *P. aeruginosa* *C. freundii* и увеличение удельного веса грамположительной микрофлоры (*Streptococcus gr. Viridans* *S. haemolyticus* и *S. epidermidis*).

Выявленные изменения в удельном весе и видовом составе микрофлоры нижних дыхательных путей у онкологических пациентов с НП до и после проведения антибактериальной терапии подчеркивают её роль в развитие инфекционно-воспалительного процесса в лёгких.

В следующей главе собственных исследований представлены данные газожидкостного хроматографического анализа метаболитов микрофлоры нижних дыхательных путей и кишечника у больных раком легкого, ассоциированного с ХОБЛ, и у больных ХОБЛ без рака легкого. Отмечается повышение абсолютной концентрации КЖК в мокроте по сравнению с нормой, достоверное повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот, что указывает на активизацию анаэробных микроорганизмов, в частности родов *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* и *Clostridium spp.*, продуцирующих данные кислоты.

Установленное повышение абсолютной концентрации КЖК в мокроте у больных ХОБЛ и РЛ свидетельствуют об увеличении численности и активности микроорганизмов в трахеобронхиальном дереве.

Анализ значений АИ свидетельствует о смещении окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды в область резко отрицательных значений, при котором жизнедеятельность облигатных анаэробов угнетается, и происходит активизация факультативных анаэробов. Причем более значительные изменения отмечаются при РЛ в сочетании с ХОБЛ и отмечаются практически у всех больных с данной патологией.

В следующей главе автором представлены результаты по применению скорректированного протокола сопроводительной терапии больных раком лёгкого, ассоциированного с ХОБЛ, для снижения частоты развития нозокомиальной пневмонии в послеоперационном периоде.

Достоверное снижение суммарного относительного содержания изокилот в группе больных, получившей МИБ терапию, и его повышение в группе контроля говорит о снижении активности факультативной, облигатной анаэробной и аэробных УПМ в группе больных, получившей МИБ терапию, и повышение

активности в группе контроля.

Установлено, что при исследовании мокроты после проведения МИБ-терапии значительно снизилась доля грамотрицательных УПМ (до 8%), однако, увеличилось количество *C. albicans* (до 44%), а количество грамположительных микроорганизмов уменьшилось (до 48%). При ГЖХ исследовании фекалий пациентов I и II контрольной подгрупп до проведения оперативного вмешательства наблюдалось снижение в 2-2,5 раза абсолютной концентрации КЖК, по сравнению с группой сравнения III, что свидетельствовало о снижении активности и численности индигенной микрофлоры толстой кишки.

После оперативного вмешательства на фоне проводимой сопроводительной терапии в I подгруппе отмечалось более высокое абсолютное содержание КЖК (по сравнению с II контрольной), что свидетельствовало об увеличении активности и численности индигенной микрофлоры толстой кишки.

В заключении автором обобщены и анализируются результаты, полученные в работе.

Из замечаний следует отметить, что при анализе полученных данных может быть следовало бы указать на возможность выделения маркерных патогенов при изученной патологии.

Автореферат, публикации и выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют содержанию основным результатам диссертационной работы. Работа представляет собой целостное законченное научное исследование и соответствует специальностям 03.02.03 - микробиология.

Заключение. Диссертационная работа Шевцова Вячеслава Вячеславовича является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Митрохина Сергея Дмитриевича, в которой автором обоснованы положения, представляющие собой решение актуальной научной задачи – оценки состояния микробиоты нижних дыхательных путей и кишечника методом микробиологического и газо-жидкостного хроматографического анализа для проведения ее коррекции у больных раком легкого, ассо-

цированного с ХОБЛ, с целью профилактики развития нозокомиальной пневмонии, что имеет существенное значение для микробиологии и онкологии.

Диссертационная работа Шевцова Вячеслава Вячеславовича «Состояние микробиоты дыхательных путей и кишечника у больных раком легкого, ассоциированного с ХОБЛ, и методы ее коррекции», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объёму проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Шевцов Вячеслав Вячеславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии
с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Почтовый адрес места работы: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4
Телефон, e-mail, рабочий телефон: <http://tvgmu.ru/> ; +7 (4822) 34-55-98

20.09.2017г.

доктор медицинских наук, профессор

 Вячеслав Михайлович Червинцев

Подпись д.м.н., профессора В.М. Червинцева заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

 Д.А.Миллер

