

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующей кафедрой госпитальной терапии и кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации Хлыновой Ольги Витальевны на диссертацию Юмукян Кнары Андраниковны «Повышение эффективности ранней диагностики рецидива у больных язвенным колитом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность выполненного исследования

Актуальность диссертационной работы Юмукян К.А. может быть обоснована тремя позициями.

Во-первых, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в клинике внутренних болезней. Несмотря на то, что по уровню заболеваемости ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире они занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно современным данным, с каждым годом растет распространенность данной патологии, характеризующейся при этом разнообразием фенотипов болезней, вариантами дебюта, частотой рецидивов и развитием осложнений. За этим стоит медико-социальная значимость проблемы ВЗК и особое экономическое бремя при проведении лекарственной терапии или хирургического лечения, при оценке статуса по утрате трудоспособности пациентами данного профиля, при проведении качественного Д-наблюдения с потребностью в мониторинге ряда лабораторных и инструментальных показателей.

Во-вторых, в реальной клинической практике диагностика ВЗК нередко является проблемой, особенно в случае низкой доступности специализированной помощи. К сожалению, нет и универсальных единообразных диагностических критериев, позволяющий на ранних этапах всегда поставить точ-

ный диагноз и определиться с тактикой ведения пациентов. В данной ситуации очевидна еще одна проблема: поздняя диагностика, отсроченное начало терапии, риски осложненного течения заболевания.

В-третьих, ВЗК относятся к заболеваниям с высокой частотой прогрессирования и рецидивов, особенно в случае неадекватного ведения пациентов или их низкой комплаентности к терапии. Однако, до сих пор нет надежных малоинвазивных лабораторных маркеров, позволяющих диагностировать развитие рецидива и определить степень тяжести атаки, без проведения эндоскопического исследования, которое зачастую является провоцирующим фактором рецидива ЯК. Кроме того, по существующим диагностическим критериям рецидивы прогнозируются недостаточно эффективно, соответственно многие тяжелые социальные и экономические последствия пока ещё не могут быть предотвращены.

Именно поэтому, диссертационная работа Юмукян К.А., посвященная изучению клинко-диагностических и лабораторных особенностей течения язвенного колита (ЯК) и поиску возможностей по ранней диагностике рецидива заболевания и прогнозированию его тяжелой атаки, является своевременной и перспективной.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

По результатам проведенного исследования, автором расширено представление о возможности прогнозирования раннего рецидива заболевания и его тяжелой атаки при использовании комплекса стандартных и альтернативных (фекальных и сывороточных) маркеров воспаления у больных ЯК различной степени тяжести. Автором впервые предложен оригинальный способ прогнозирования риска развития рецидива язвенного колита и риска развития осложнений заболевания при клиническом обострении, включая оценку лабораторной, эндоскопической и морфологической активности ЯК с

выделением корреляций с уровнями интерлейкинов, фекального кальпротектина, фекального лактоферрина, фекального неоптерина и степенью анизотропии ядер нейтрофильных гранулоцитов (НГ).

Автором разработаны прогностические модели для расчета риска раннего рецидива и развития тяжелой атаки ЯК, предложен алгоритм повышения эффективности ранней диагностики рецидива и тяжелой атаки ЯК, включающий использование прогностических моделей и степени анизотропии ядер НГ.

Основные научные положения, выносимые на защиту, ориентированы на раскрытие содержания диссертационной работы и свидетельствуют о полном выполнении цели исследования и поставленных автором задач. Но при этом, на мой взгляд, положение №3, выносимое на защиту, не имеет значимой абсолютной новизны.

Обоснованность и достоверность полученных в ходе исследования результатов несомненна. Работа выполнена на достаточном клиническом материале, оформлена по традиционному плану, в соответствии с требованиями ВАК РФ. Для решения поставленных задач были выбраны современные методики, позволяющие достичь поставленной цели.

Все пациенты - 315 с ЯК при ретроспективном исследовании, 178 пациентов с ЯК на проспективном этапе, контрольная группа, включающая 40 здоровых добровольцев), прошли комплексное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, диагностический уровень которых, как и объем выборки, представляется достаточным для получения достоверных результатов исследования.

Работа проведена на высоком методическом уровне при использовании оптимального дизайна, при формировании групп наблюдения и сравнения.

Грамотно использованный алгоритм статистического анализа полученных в ходе исследования результатов, включая метод бинарной логистической регрессии и прогностические модели с оценкой ROC-кривых, позволяет

считать выводы по работе, практические рекомендации и математические модели, предложенные автором правомочными.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные в процессе выполнения диссертационной работы Юмукян К.А. результаты имеют как научную, так и практическую ценность. Автором обоснована необходимость оценки предикторов рецидива и тяжелой атаки ЯК. Установлено, что с увеличением тяжести атаки ЯК снижается степень оптической анизотропии ядер нейтрофилов. Выявлены тесные взаимосвязи между степенью оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов (НГ) и баллами по шкале Мейо и индексом клинической активности САІ. Диссертантом доказана высокая диагностическая значимость определения степени анизотропии НГ в диагностике ЯК.

Результаты диссертационного исследования имеют реальные перспективы по внедрению в клиническую практику, особенно это касается оригинального алгоритма ранней диагностики рецидива ЯК, включающий разработанные прогностические шкалы, которые позволяют определить пациентов высокой степени риска рецидива и тяжелой атаки ЯК, нуждающихся в углубленном дообследовании с определением степени оптической анизотропии НГ.

О воспроизводимости результатов работы свидетельствуют акты внедрения ряда клиник (гастроэнтерологических отделений) г. Краснодара, а также полученные автором патент «Способ прогнозирования риска развития рецидива язвенного колита» и приоритетная справка на патент «Способ прогнозирования риска развития осложнений ЯК при клиническом обострении».

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов иссле-

дования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Структура диссертации соответствует требованиям ВАК РФ и отражает последовательность решения всех поставленных задач. Рукопись представлена в виде 121 страницы машинописного текста, иллюстрирована 24-мя таблицами и 17-ю рисунками. Список литературы содержит 150 источников, из них 24 – отечественных, 126 – иностранных авторов.

Во «Ведении» обоснована актуальность темы и степень ее разработанности, определены цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость работы, уровень внедрения, выделены положения, выносимые на защиту. Цель работы сформулирована ясно и четко, обозначенные задачи вытекают из поставленной цели и полностью раскрыты в ходе диссертационного исследования.

В «Обзоре литературы» изложены как бесспорные, так и проблемные вопросы изучаемой темы. В первом и втором разделах обзора литературы приводятся современные данные об этиологии, патогенезе и факторах риска развития ЯК, в третьем разделе представлены данные о перспективных маркерах нейтрофильного происхождения в диагностике ЯК. В обзоре литературы даны ссылки на современные источники, преимущественно, за последние 5 лет. В завершении главы автор делает обоснование актуальности темы своей диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы» автор описывает дизайн исследования, критерии отбора пациентов, принципы их последующего распределения на группы, дает подробную характеристику обследованных пациентов. Обращает на себя внимание разноплановость и многообразие примененных методов исследования, позволяющих всесторонне раскрыть поставленные задачи. Следует особо отметить высокий уровень лабораторной диагностики, применение сывороточных и фекальных показателей воспаления, а также оценку реструктуризации хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов (НГ) по уровню оптической анизотропии хроматина. В главе подробно описаны исполь-

зованные методы исследования, а также набор статистических методов для оценки полученных результатов.

В *третьей главе*, посвященной результатам ретроспективного исследования, проведен подробный анализ частоты и структуры факторов риска развития раннего рецидива ЯК (на основе 148 карт амбулаторного больного) и факторов риска тяжелой атаки ЯК (на основе 167 карт стационарного больного). Автором продемонстрированы ассоциативные связи между клинико-анамнестическими данными и риском рецидива и тяжелой атаки ЯК. Созданы и обоснованы прогностические модели, благодаря которым возможно выделить пациентов группы риска раннего рецидива и тяжелой атаки ЯК.

В *четвертой главе* представлены результаты проспективного исследования, проведенного с участием 173 больных ЯК и 40 относительно здоровых лиц. Изучена диагностическая значимость отдельных лабораторных маркеров в оценке тяжести атаки ЯК. На основании полученных данных комплексного обследования групп пациентов автором представлен логично построенный алгоритм ранней диагностики рецидива и тяжести атаки ЯК, включающий использование прогностических шкал и степень анизотропии НГ. При этом не очень понятно, для чего были использованы 6 вариантов интерлейкинов, часть из них относится к группе провоспалительных, другие – к противовоспалительной системе. А в итоге анализируются лишь провоспалительные типы IL-6 и IL-17, которые облигатно повышены при ЯК. Значимо украшают главу приведенные автором клинические примеры.

«Заключение» написано грамотно и профессионально. В данном разделе рукописи автором рассмотрены и проанализированы все данные, полученные согласно поставленной цели и задачам исследования, проведен сравнительный и обобщающий анализ результатов, что позволило в итоге сформулировать выводы, практические рекомендации и показать перспективы дальнейшей разработки темы. Однако данный раздел несколько перегружен ссылками на уже опубликованные работы других авторов (по ряду лабора-

торных показателей при ЯК, включая интерлейкины). Их могло быть меньше без ущерба для основного содержания главы.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, сформулированы конкретно и логично вытекают из содержания диссертации.

Практические рекомендации также базируются на результатах проведенного исследования.

Автором грамотно сформулированы и перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования.

Полнота опубликования результатов научных исследований, внедрение их в практику

По теме диссертации опубликовано 16 работ, 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 статьи в журнале, входящем в базу Scopus. Выпущена монография «Роль нейтрофильных маркеров в диагностике язвенного колита». Запатентован «Способ прогнозирования риска развития рецидива язвенного колита», получена приоритетная справка на патент «Способ прогнозирования риска развития осложнений язвенного колита при клиническом обострении». Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах, в том числе всероссийского и международного уровня.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, используются в практической работе гастроэнтерологических отделений стационара ГБУЗ «НИИ - ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского» и ГБУЗ «ККБ №2», а также в учебном процессе на кафедрах факультетской терапии, терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата диссертационной работы нет.

Высказанные замечания при комментарии глав не являются принципиальными и не снижают ценности представляемой диссертационной работы.

В качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Почему в работе, когда речь идет о раннем рецидиве заболевания, Вы используете временной промежуток менее 6 мес., тогда как в клинических рекомендациях это менее 3 мес. после медикаментозно достигнутой ремиссии.
2. Что нового Вы можете отметить, говоря о фекальном кальпротектине как о показателе, имеющем особую диагностическую значимость при ЯК, особенно при его рецидиве, по сравнению с тем, что уже опубликовано другими исследователями?
3. В практических рекомендациях Вы рекомендуете врачам первичного звена использовать предложенные вами алгоритмы и шкалы. О специалистах какого профиля здесь идет речь? И возможно ли без определения степени реструктуризации ядер нейтрофильных гранулоцитов прогнозировать рецидив ЯК и тяжесть атаки, в случае если нет возможности оценить этот показатель.
4. При высоком риске раннего рецидива ЯК Вы рекомендуете комплексное обследование пациента для уточнения диагноза. В каком сроке или когда нужно проводить данную рискометрию и какой диагноз нужно в данной ситуации уточнять?

Заключение

Диссертационная работа Юмукаян К.А. «Повышение эффективности ранней диагностики рецидива у пациентов с язвенным колитом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Болотовой

