

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Шифрина Олега Самуиловича на диссертацию Юмукян Кнары Андраниковны «Повышение эффективности ранней диагностики рецидива у больных ЯК», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность выполненного исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ВЗК относятся к группе широко распространенных заболеваний пищеварительного тракта. Частота этих заболеваний в популяции достигает 300-400 человек на 100000 населения и ежегодно растет. Согласно эпидемиологическим данным, заболеваемость ВЗК наиболее высока среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Социальная значимость данной группы заболеваний обусловлена так же тем, что нередко приводит к развитию тяжелых, подчас жизнеугрожающих осложнений; инвалидизации пациентов. Таким образом, данные заболевания, безусловно, следует признать социально значимыми.

Клинические проявления ЯК и БК были описаны много лет назад. Этиологические факторы до сих пор не установлены, хотя в изучении патогенеза заболевания за последние десятилетия сделаны важные шаги. Полагают, что основную роль в развитии ЯК играет генетическая предрасположенность и участие таких факторов как дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, особенности кишечной микробиоты и различные факторы окружающей среды. ЯК имеет хроническое рецидивирующее течение. До настоящего времени рецидивы прогнозируются не достаточно эффективно, соответственно многие тяжелые социальные и экономические последствия пока ещё не могут быть предотвращены. На

современном этапе борьбы с рецидивами ЯК некоторые исследователи предлагают интегративный подход для повышения эффективности ранней диагностики. Принципиальным аспектом является анализ комплекса неинвазивных маркеров, которые отражают различные звенья и фазы воспалительного процесса в толстом кишечнике, поскольку проведение эндоскопического исследования – золотого стандарта в диагностике ЯК зачастую является пусковым фактором для развития рецидива.

Таким образом, учитывая цель и значимость научных задач, поставленных в диссертационном исследовании Юмукян К.А., данное исследование является актуальным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, новизна исследования и полученных результатов

Автором проведен тщательный анализ данных большого числа современных литературных источников, посвященных изучаемой проблеме. Объем проведенных клинических и лабораторно-инструментальных исследований представляется достаточным для обоснования научных положений, выносимых на защиту: в исследование включены 493 пациента с ЯК (315 – ретроспективный этап, 178 – проспективный) и 40 здоровых добровольцев группы контроля, использованы современные высокоинформативные методы диагностики.

Полученные автором результаты, сформулированные выводы и практические рекомендации, несомненно, характеризуются новизной и представляют значительный интерес. Автором впервые проведено исследование степени реструктуризации хроматина НГ у больных ЯК, и дана клиническая, лабораторная и инструментальная оценка полученных результатов в зависимости от степени тяжести атаки ЯК. Кроме этого, проведена сравнительная комплексная оценка эндоскопической и морфологической активности ЯК с уровнем сывороточных интерлейкинов и фекальных маркеров воспаления и степенью оптической анизотропии ядер

нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Важно отметить, что автором достаточно обоснованно выбраны маркеры: 1) нарастание реструктуризации хроматина нейтрофилов показывает закономерность степени и начальные стадии активации нейтрофилов, а кальпротектин отражает конечное звено участия нейтрофилов в воспалении кишечника; 2) интерлейкин-6 показывает общую активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, а фактор некроза опухоли- α – в большей степени моноцитов и Т-лимфоцитов, уровень интерлейкина-17 связан с дисрегуляцией Т-хелперов 17 типа; тогда как неоптерин демонстрирует результат работы макрофагов; 3) уровень лактоферрина интегрально отражает гуморальное провоспалительное звено. Использованный оригинальный набор лабораторных показателей в диссертации отличается достаточно широким охватом звеньев воспаления, предоставляет возможность объективировать течение рецидива в протяженном временном окне, прогнозировать динамику заболевания. Помимо проспективной части исследования, автором проведен ретроспективный анализ факторов, ассоциированных с ранним рецидивом и тяжелой атакой ЯК, результатом чего стала разработка прогностических моделей для определения риска раннего (<6 месяцев) рецидива и развития тяжелой атаки ЯК. Окончательным этапом исследования стала разработка алгоритма повышения эффективности ранней диагностики рецидива и тяжелой атаки ЯК, включающего использование прогностических моделей и определение степени анизотропии ядер НГ.

Объём выполненных исследований, использованные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о высокой достоверности результатов работы. Использование широкого спектра современных взаимодополняющих методов исследования является аргументом в пользу достоверности полученных результатов, выводов по работе и практических рекомендаций.

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

В диссертационной работе Юмукян К.А. научно обоснована необходимость определения риска раннего рецидива и тяжелой атаки ЯК с помощью прогностических шкал для формирования групп пациентов высокого риска с целью углубленного дообследования. Определена диагностическая значимость степени анизотропии ядер НГ для неинвазивного определения степени тяжести атаки ЯК. Показано, что данная методика, согласно полученным данным, является высокочувствительным и специфичным методом, сопоставимым с концентрацией фекального кальпротектина, имеет тесные корреляции с баллами по шкале Мейо. Разработан алгоритм ранней диагностики ЯК.

Результаты диссертационной работы Юмукян К.А. адекватны поставленным задачам и представляют интерес, как для научной, так и для практической деятельности.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по классическому типу, изложена на 121-й странице машинописного текста, содержит 17 рисунков и 24 таблицы. Состоит из традиционных разделов: введения, 3 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 150 источников (126 публикаций зарубежных авторов и 24 – отечественных).

Во введении представлены сведения об актуальности темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, указаны методы апробации результатов исследования, внедрения полученных результатов в клиническую практику.

В обзоре литературы содержатся современные сведения, посвященные патогенезу язвенного колита и роли нейтрофилов в патогенезе и диагностике ЯК. Значительный объем изученного материала свидетельствует об ориентированности автора в данном вопросе и детальной про-

работке проблематики. Обзор литературы написан в дискуссионном плане.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Описаны основная группа пациентов с ЯК (для ретроспективного и проспективного этапов) и группа контроля, критерии включения и невключения, методы исследования, в том числе метод определения реструктуризации нейтрофильных гранулоцитов, а также методика статистической обработки данных.

В третьей главе дана характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования, проведен анализ факторов риска тяжелой атаки и рецидива ЯК. Далее данные подвергнуты математической обработке с использованием современных статистических методов и представлены в виде прогностических шкал.

В четвертой главе приведено подробное описание проспективного этапа исследования, включающего комплексное определение фекальных и сывороточных воспалительных маркеров, цитохимическое определение степени реструктуризации НГ, сопоставление полученных данных со стандартными методами определения активности ЯК. Результаты подкреплены наглядными схемами и таблицами.

На основе полученных данных разработан алгоритм ранней диагностики ЯК, в который вошли предложенные шкалы и определение степени реструктуризации НГ.

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

Автором грамотно сформулированы перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования.

Полнота опубликования и внедрение в практику результатов научных исследований

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе, 7 в изданиях, включенных в Перечень российских рецензиру-

емых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты научных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 2 статьи в журнале, входящих 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». 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 кафедре факультетской терапии, кафедре терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ.

Принципиальных замечаний не имею. Вместе с тем, в качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Как часто встречался в исследуемой группе пациентов ПСХ?
2. Применяли ли Вы для исключения СИБР дыхательный водородный тест?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Юмукян К.А. полностью отражает основные положения и содержание диссертации и оформлен согласно принятым требованиям.

Заключение

Диссертационная работа Юмукян К.А. «Повышение эффективности ранней диагностики рецидива у пациентов с язвенным колитом» является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи клинической медицины – ранней диагностики рецидива ЯК, что имеет важное значение для внутренних болезней и медицины в целом. По своей актуальности, объему

проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Юмукян К.А. «Повышение эффективности ранней диагностики рецидива у пациентов с язвенным колитом» соответствует специальности 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки) и полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановления Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 - Внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности 14.00.05 – внутренние болезни, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Шифрин Олег Самуилович

« 14 » 10 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Шифрина О.С. «ЗАВЕРЯЮ»:

ФИО, должность

« 14 » 10 2022 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119991, Москва, улица Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: +74956091400, e-mail: rektorat@sechenov.ru.

Официальный сайт организации: <https://www.sechenov.ru>