

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России Белобородовой Екатерины Витальевны на диссертационную работу Азгалдян Александры Викторовны на тему «Клинико-лабораторная характеристика и особенности эритроцитов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### **Актуальность темы диссертации**

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность воспалительных заболеваний кишечника характеризуются несомненной тенденцией к росту, в том числе и в России. Социальная значимость ВЗК подчеркивается тем, что в большинстве случаев поражаются люди трудоспособного возраста. Несмотря на относительно небольшую распространенность по сравнению с другими заболеваниями ЖКТ, ВЗК традиционно занимают лидирующие позиции в инвалидизации и снижении качества жизни пациентов. Главной целью лечения ВЗК является индукция и поддержание ремиссии, а также улучшение качества жизни пациентов. Однако, даже современные препараты не в состоянии полностью контролировать течение ВЗК, а неясность этиологии и сложности нозологической диагностики приводят к снижению эффективности терапии, более частому развитию осложнений, потребности в оперативных вмешательствах. Пациенты должны пожизненно получать терапию, проходить регулярный мониторинг активности болезни для своевременной коррекции лечения. В настоящее время активность ВЗК оценивается, главным образом, с помощью инвазивных, небезопасных и

дорогостоящих эндоскопических методов исследования и ряда лабораторных тестов (СРБ, СОЭ, фекальный кальпротектин) с низкой специфичностью. Поэтому, крайне необходима разработка простых, неинвазивных, эффективных и экономичных способов в диагностике и оценки активности данных болезней. Поскольку различные формы анемии являются частыми внекишечными проявлениями и осложнениями ВЗК, ассоциированными с активностью кишечного воспаления, особенности морфологических и функциональных параметров эритроцитов могут претендовать на роль ранних малоинвазивных чувствительных маркеров, позволяющих различить язвенный колит и болезнь Крона, уточнить нозологическую принадлежность неклассифицированного колита, оценить активность заболевания, спрогнозировать обострение.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Азгалдян А. В. является актуальным и значимым как с научной, так и с практической точки зрения.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Объем проведенных исследований полностью соответствует уровню диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Дизайн работы хорошо продуман и спланирован.

Достоверность результатов и обоснованность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных лиц, применении, наряду со стандартными, уникальных инновационных методов исследования и грамотной математической обработке полученных данных с привлечением современных технологий статистического анализа. Несомненным достоинством работы является использование методов машинного обучения и ROC-анализа. Объем выполненных Азгалдян А. В. исследований достаточен для получения репрезентативных результатов. Проведен полноценный анализ данных по изучаемой проблеме.



Преимуществом данной работы является то, что наряду с одномоментным определением структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных ВЗК проведено сравнительное исследование параметров эритроцитов в динамике течения ВЗК для выявления среди них прогностически значимых факторов.

В результате получен ценный материал, анализ которого лег в основу сформулированных заключений, положений и выводов диссертации, и, таким образом, поставленная в работе цель решена полностью. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам и цели. На основании полученных результатов даны практические рекомендации.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором на современном научном и методическом уровне с помощью инновационной технологии диэлектрофореза в переменном электрическом поле проведено комплексное исследование параметров эритроцитов у больных язвенным колитом, болезнью Крона и неклассифицируемым колитом различной степени активности, в том числе в динамике течения заболевания и в сопоставлении с данными стандартных клинико-лабораторных диагностических методов. В результате проведенных исследований были получены новые данные о достоверных отличиях электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у больных ВЗК по сравнению со здоровыми лицами, а также между различными нозологическими вариантами ВЗК и в зависимости от степени активности кишечного воспаления. При этом показано, что патологические изменения эритроцитов в большей степени характерны для болезни Крона, сопровождающейся преимущественно анемией хронического воспаления.

Впервые в России предложен способ диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника на основе совокупности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов и уровней

фекального кальпротектина, позволяющий с чувствительностью 91,9%, специфичностью 93,1%, диагностической точностью 92,3% определить стадию заболевания при ВЗК. С помощью оригинальной вычислительной программы установлены дифференцирующие значения восьми параметров эритроцитов, определяющих разделение между группами с активным, неактивным ВЗК и здоровыми людьми. Впервые в России определены параметры эритроцитов, являющиеся предикторами обострения.

В целом, полученные данные открывают новые перспективы в разработке способов диагностики, дифференциальной диагностики и мониторинга течения ВЗК.

### **Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати**

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях. Автор имеет достаточное количество печатных работ (6 публикаций, в том числе 1 монография, 1 заявка на патент на изобретение, 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 2 статьи индексируются в базах Web of Science и Scopus), которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному типу. Материалы диссертации представлены на 222 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 17 рисунками, которые систематизируют материал и облегчают восприятие



проведенных обобщений. Список литературы включает 282 источника, в том числе 18 отечественных авторов и 264 зарубежных.

Во введении подробно изложена актуальность исследования, четко формулируется цель и задачи, приводятся данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, личном вкладе автора, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Литературный обзор написан достаточно грамотно, содержит самые современные сведения о ВЗК, свидетельствует о том, что диссертант ориентируется в современной литературе по рассматриваемым вопросам и логично обосновывает необходимость и актуальность данного исследования.

В главе «Материалы и методы» приводится клиническая характеристика пациентов, широкий спектр используемых стандартных современных клиничко-лабораторных методов оценки воспалительных заболеваний кишечника, а также подробно описан инновационный метод исследования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза с помощью электрооптической системы детекции клеток. Дизайн исследования представлен в виде подробной схемы. Подробная клиничко-лабораторная характеристика больных свидетельствует о профессиональной грамотности диссертанта, как клинициста. Особо следует отметить современные, оригинальные и не часто используемые методы статистической обработки очень большого количества исследуемых параметров с наглядным графическим представлением полученных результатов.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 4 разделов, посвященных исследованиям по отдельным направлениям работы: клиническая характеристика обследованных пациентов с разными нозологическими вариантами ВЗК, исследование у них показателей красной крови и обмена железа, а также разнообразных структурно-функциональных

свойств эритроцитов в зависимости от нозологической формы и стадии заболевания. Большое внимание уделено изучению ассоциаций между показателями параметров эритроцитов и стандартными маркерами воспаления. Приведены данные о зависимости изучаемых показателей от активности кишечного воспаления и ведущего патофизиологического механизма анемии при разных вариантах ВЗК. Описан высокоинформативный способ диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника на базе комплексного использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов и уровня фекального кальпротектина. В четвертом разделе приведены результаты изучения параметров эритроцитов в динамике наблюдения за пациентами с ВЗК и определена совокупность их свойств, определяющих прогноз течения и риск обострения заболевания. Каждый раздел главы наглядно иллюстрирован, что упрощает восприятие. Подобный подход позволяет проследить логику исследования. Большой, тщательно проработанный с использованием адекватных методов материал, дал основания для важных практических выводов, продемонстрировав преемственность научной новизны и практической значимости.

В обсуждениях результатов автор проводит сравнение собственных результатов и ранее полученных данных по рассматриваемой тематике в литературе.

Заключение содержит основные итоги проведенного исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах анализа полученных в ходе исследования данных, все они отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. На основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации.

### **Практическая значимость полученных результатов исследования**

Полученные в диссертационной работе результаты имеют важное значение для науки и практики. Автору удалось расширить представления о



патогенезе анемии при ВЗК и ее связи с нозологическим вариантом и активностью кишечного воспаления, углубить представления об изменениях структурных и функциональных характеристик клеток красной крови у пациентов с разными нозологическими формами и стадиями ВЗК, что позволяет использовать их в качестве высокоинформативных диагностических и прогностических маркеров. Совокупное использование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов позволяет ускорить верификацию нозологического диагноза ВЗК и в ранние сроки определить адекватную терапию.

Заслуживает особого внимания новый способ определения активности ВЗК по совокупности восьми вязкоупругих и электрических параметров эритроцитов и уровня фекального кальпротектина, превосходящий по диагностической точности раздельное использование этих показателей, что продемонстрировано, в том числе, на клинических примерах.

Полученные автором данные о ранних изменениях некоторых свойств эритроцитов, выявляемых методом диэлектрофореза, и позволяющих предвидеть наступление обострения ВЗК, дают в руки клиницистов дополнительные неинвазивные биомаркеры для мониторинга заболевания и оптимальной коррекции терапии для достижения конечных целей лечения, предупреждения осложнений и повышения качества жизни пациентов.

### **Уровень внедрения результатов исследования**

Основные результаты научно-исследовательской работы широко обсуждены на конференциях и конгрессах различного уровня, в частности на 25-й юбилейной объединенной Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2019 г.); на 26-й, 27-й объединенных Российских Гастроэнтерологических неделях (Москва, 2020, 2021 гг.); на 21-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2019» и 21-м съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (Санкт-Петербург, 2019 г.); на 28-й

Международной конференции по хелатированию, 10-й Международной конференции по современным достижениям в здравоохранении и медицинской науке (Пафос, Кипр, 2019 г.); на объединенных европейских виртуальных Гастроэнтерологических неделях (2020, 2021 гг.).

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен. Автором непосредственно произведен отбор пациентов в основную и контрольную группы, выполнена подготовка образцов для исследования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, создана база данных на основании протоколов, историй болезни и амбулаторных карт, проведены статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, и индексированных в Web of Science и Scopus. Автореферат диссертации отражает основные положения работы.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Согласуются ли Ваши данные по различной этиологии анемий при БК и ЯК с результатами других исследований?
2. Почему так важно как можно раньше дифференцировать ЯК от БК?
3. Есть ли у Вас информация об использовании в других исследованиях, или в практической медицине каких-либо параметров эритроцитов с целью предикции обострения/прогрессирования/развития патологии внутренних органов?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Азгалдян Александры Викторовны на тему «Клинико-лабораторная характеристика и особенности



эритроцитов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных результатов сформулированы теоретические положения и практические разработки, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного направления в науке о внутренних болезнях – изучение электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, определяемых методом диэлектрофореза, как высокоинформативных диагностических, дифференциально-диагностических маркеров для определения нозологических форм и стадий воспалительных заболеваний кишечника, а также прогностических маркеров их течения, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Азгалдян Александра Викторовна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук 14.00.05 (3.1.18) – внутренние болезни.

Белобородова Екатерина Витальевна



Ученый секретарь ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

«*Ed*» декабрь 2021 г.

