

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора

Ливзан Марии Анатольевны

на диссертационную работу *Азгалдян Александры Викторовны*

«Клинико-лабораторная характеристика и особенности эритроцитов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника»,

представляемую на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности **3.1.18. Внутренние болезни**

Актуальность темы диссертации

В последние годы растет частота хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в популяции. Отмечено тяжелое, осложненное течение этой патологии у большей части пациентов, которое существенно снижает качество жизни и ведет к большим материальным затратам на лечение и социальную поддержку. Не до конца ясна этиология язвенного колита и болезни Крона, они часто имеют сходство в клинико-эндоскопических проявлениях. Отсутствует «золотой стандарт» диагностики этой патологии, что затрудняет выбор терапии, что требует повышения качества и эффективности имеющихся в настоящее время диагностических технологий.

Актуальность поиска новых, неинвазивных или малоинвазивных методов дифференциальной диагностики между разными нозологическими вариантами ВЗК, способов оценки активности воспалительного процесса, а также предикторов обострения ВЗК, сомнений не вызывает.

При ВЗК клетки красной крови оказываются вовлеченными в патологический процесс и отражают как тяжесть заболевания, так и активность процесса. Поэтому показатели эритроцитов, такие как уровень гемоглобина, величина гематокрита, СОЭ входят в состав индексов

активности при ВЗК (Truelove-Witts при язвенном колите, индекс Беста при болезни Крона). Анемии различного генеза являются частыми внекишечными проявлениями и осложнениями ВЗК, ассоциированными с активностью кишечного воспаления. Поэтому особенности структурно-функциональных параметров эритроцитов перспективны в качестве ранних малоинвазивных чувствительных маркеров, позволяющих различить язвенный колит и болезнь Крона, уточнить нозологическую принадлежность неклассифицированного колита, оценить активность заболевания, прогнозировать течение заболевания.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Азгалдян А. В. является актуальным и значимым как с научной, так и с практической точки зрения, прежде всего в области фундаментальной и прикладной медицинской науки.

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

Объем выполненных Азгалдян А. В. исследований достаточен для получения репрезентативных результатов. Методология работы, принципы выделения групп четко сформулированы, соответствуют имеющемуся клиническому материалу, ее целям и задачам. Дизайн работы хорошо продуман и спланирован.

Преимуществом данной работы является то, что исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с ВЗК проведено параллельно с изучением показателей красной крови, обмена железа, биохимическими параметрами в зависимости от нозологической формы и стадии заболевания.

Работа выполнена на хорошем методическом уровне с использованием современных информативных методов исследования. Проведен полноценный анализ данных по изучаемой проблеме. Адекватная статистическая обработка данных с использованием методов машинного обучения позволяет говорить

об обоснованности и достоверности полученных результатов. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам и цели. На основании полученных результатов даны практические рекомендации.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор впервые с помощью метода диэлектрофореза показал достоверные отличия 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, при которой развивается преимущественно анемия хронического воспаления. Автором впервые выявлены более тесные и достоверные корреляции электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов и маркеров воспаления (СРБ, СОЭ, количество лейкоцитов, фибриноген, ферритин) у пациентов с БК по сравнению с ЯК.

Впервые Азгалдян А.В. 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.

Использование методов машинного обучения позволило автору впервые определить параметры эритроцитов, являющиеся предикторами обострения ВЗК, что отражает практическую направленность исследования и является несомненным достоинством работы.

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 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 2 статьи индексируются в WoS и/или Scopus), которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности. Следует подчеркнуть, что материалы диссертации представлены в опубликованной монографии, а новизна полученных результатов подтверждается заявкой на патент на изобретение.

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, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. 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, степени достоверности полученных результатов, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Ввиду

многоплановости работы он достаточно объемен. Автор анализирует нерешенные вопросы дифференциальной диагностики ВЗК, демонстрируя понимание значимости различных подходов, подробно описывает имеющиеся биомаркеры, возможности определения стадии ВЗК, способы мониторинга, а также прогнозирования течения заболеваний. Отдельный раздел посвящен анемиям при ВЗК, где автором приведены не только факторы риска развития анемий различного генеза, но аспекты патогенеза этого наиболее частого внекишечного проявления воспалительных заболеваний кишечника. Обзор дает довольно полное представление о современном состоянии исследований в данной области и наглядно свидетельствует о том, что диссертант ориентируется в современной литературе по рассматриваемым вопросам, на основании чего можно сделать вывод об актуальности тех исследований, которые проведены автором.

В главе «Материалы и методы» приводится общая характеристика обследованных пациентов, диагностические критерии, использованные для выбора групп пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями, широкий спектр используемых методик лабораторных исследований. Более детально описан метод диэлектрофореза, позволивший автору исследовать электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, приведены документы, подтверждающие валидность метода. В разделе Статистическая обработка подробно приведены использованные методы машинного обучения, необходимые для решения поставленных задач. Использованные автором подходы современны, доступны, стандартизованы и информативны.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из подразделов, посвященных исследованиям по отдельным направлениям работы. Каждый подраздел главы наглядно иллюстрирован, что упрощает восприятие. Детальная клиническая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника демонстрирует автора как квалифицированного врача-клинициста. Исследование параметров красной крови, показателей

обмена железа, доступных в рутинной практике, дает возможность аргументированно обосновать наличие анемий различного генеза у пациентов ВЗК. Анализ данных биохимии, маркеров воспаления обосновывает определение стадии заболеваний. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом диэлектрофореза, анализируются параллельно с данными рутинных методов, что делает полученные ассоциации весьма убедительными. Подобный подход позволяет проследить логику исследования. Отдельно хотелось бы отметить раздел, посвященный поиску предикторов обострения ВЗК. Автор последовательно выполняет ряд важных этапов: сначала определяет значимые показатели для различения обострения и ремиссии в группах пациентов, обследованных в динамике. Затем рассматривает возможности этих параметров с точки зрения предикции для пациентов, которые находятся в стадии ремиссии. Для этого автор оценил течение заболевания у пациентов в течение последующего года. Полученные данные по маркерам предикции в определенной степени даже позволили стратифицировать риск наступления обострения у пациентов с ВЗК, что значимо в клинической практике.

Большой, тщательно проработанный с использованием адекватных методов материал, дал основания для важных практических выводов, продемонстрировав преемственность научной новизны и практической значимости.

Четвертая глава выполнена в обычном, для диссертационных работ, стиле и посвящена обсуждению полученных результатов, их обобщению и интерпретации. Следует подчеркнуть глубину анализа полученных данных, их тщательное сопоставление с данными литературы, корректность в интерпретации результатов.

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.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен.

Практическая значимость полученных результатов исследования

Полученные в диссертационной работе результаты имеют важное значение для науки и практики. Автору удалось показать, что совокупное использование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов с учетом уровней, ассоциированных с разными нозологическими формами ВЗК, в сложных случаях может помочь в дифференциальной диагностике, позволит ускорить верификацию диагноза у пациентов с неклассифицируемыми колитами.

Предложенный способ определения активности ВЗК с установленными дифференцирующими значениями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов позволяет оптимизировать диагностический поиск.

Так как изменения исследуемых параметров эритроцитов происходят в более ранние сроки, чем традиционных маркеров обострения, применение наиболее значимых характеристик эритроцитов в качестве предикторов активности заболевания позволит начать лечение до развития ярких клинических, эндоскопических проявлений заболевания и своевременно корректировать проводимую терапию.

Уровень внедрения результатов исследования

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс в отделе образования «НИИТПМ– филиала ИЦиГ СО РАН», в научные исследования лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований, а также в клиническую практику Клиники «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН».

Личное участие автора

Автором лично произведен отбор пациентов в основную и контрольную группы, выполнена подготовка образцов для исследования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, создана база данных на основании протоколов и полученных результатов, при консультировании специалистов проведены статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. В соавторстве с большей долей вклада на каждом этапе были написаны и опубликованы отражающие полученные результаты печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus. Автореферат диссертации отражает основные положения работы.

В качестве замечаний следует отметить:

1. Наличие некоторых стилистических ошибок и опечаток, устранение которых лишь улучшит восприятие работы.
2. В списке литературы процент цитируемых отечественных работ за последние 5 лет относительно небольшой, хотелось бы, чтобы в диссертации были шире представлены ссылки на наиболее актуальные отечественные исследования.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующий вопрос:

Проводился ли Вами анализ функционального состояния эритроцитов сопутствующей патологии, в том числе кардиоваскулярной?

Высказанные замечания и вопросы не являются критическими, носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Азгалдян В.С. «Клинико-лабораторная характеристика и особенности эритроцитов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника», представленная к защите 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 научного направления в клинике внутренних болезней – изучение электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для дифференциальной диагностики нозологических форм ВЗК, верификации стадии заболевания, определения маркеров предикции обострения, 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:

Доктор медицинских наук, профессор,
ректор, заведующий кафедрой
факультетской терапии и
гастроэнтерологии ФГБОУ ВО
ОмГМУ Минздрава РФ



Ливзан М. А.

20 декабря 2021

Подпись профессора доктора медицинских наук Ливзан М.А. заверяю.



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 644099, Сибирский Федеральный округ, Омская область, г. Омск, ул.
Ленина, 12

Телефон: 8(3812) 957001

e-mail: rector@omsk-osma.ru