

О Т З Ы В

официального оппонента, заведующего кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Долгушиной Анастасии Ильиничны на диссертационную работу Иванова Сергея Витальевича на тему «Клинические и прогностические аспекты развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Актуальность избранной работы

Воспалительные заболевания кишечника являются одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии в связи с неуклонным ростом их распространенности, в том числе среди трудоспособного населения России, а также сохраняющимся высоким риском развития неблагоприятных исходов. Так, несмотря на значительный прогресс в лечении язвенного колита и болезни Крона, связанный с появлением генно-инженерных препаратов и таргетных иммуносупрессоров, у части пациентов развиваются осложнения, создающие угрозу жизни и требующие хирургического лечения. В этой связи особую значимость приобретают исследования, изучающие предикторы развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника на основании данных популяционного мониторинга. Важное значение для принятия врачебных решений имеет разработка интегрального алгоритма первичной диагностики воспалительных заболеваний кишечника, позволяющего провести своевременную оценку прогноза и определить тактику ведения пациента с воспалительными заболеваниями кишечника. Таким образом разработка персонализированного подхода к ведению пациентов в отношении предотвращения негативных исходов заболевания с

использованием современных нейросетевых моделей прогнозирования может иметь важное медико-социальное значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации обоснованы проведением трехэтапного исследования, дизайн каждого этапа соответствовал решению поставленных задач. Каждое из проведенных исследований имело достаточный объем выборки для получения достоверных результатов: 516, 95 и 1072 пациента на каждом из трех этапов исследования соответственно.

Для обработки полученных данных был применён комплекс современных статистических методов, соответствующих принципам доказательной медицины: анализ выживаемости Каплана-Майера и модель пропорциональных рисков Кокса использовались для оценки риска наступления жизнеугрожающих осложнений в хронологическом аспекте и выявления факторов их развития; методы искусственного интеллекта были использованы для разработки моделей прогнозирования осложненного течения; логистическая регрессия – для выявления дифференциальных диагностических характеристик язвенного колита и болезни Крона; базисные методы статистического анализа были использованы для описательной статистики и сравнения группы пациентов специализированного центра воспалительных заболеваний кишечника и пациентов всего региона.

Рекомендации по использованию программных алгоритмов прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений апроби на практике – внедрены в работу двух региональных центров воспалительных заболеваний кишечника.

Положения диссертации согласуются с современными клиническими рекомендациями и результатами российских и зарубежных исследований.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается соблюдением методологии когортных и поперечных исследований, использованием адекватных статистических методов, проведенной апробацией результатов, а также публикациями в рецензируемых журналах и докладами на научно-практических мероприятиях гастроэнтерологического профиля. Кроме того, достоверность и практическая направленность полученных результатов подкрепляется разработкой специализированных инструментов – двух прогностических и одной диагностической программы ЭВМ, а также внедрением популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника.

Основная научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что впервые выделена и изучена категория жизнеугрожающих осложнений ВЗК как самостоятельный объект мониторинга течения заболевания в условиях применения современной стратегии «Тreat-to-target», что выделяет данную работу среди ранее проведенных исследований, использующих в качестве контрольных точек хирургические вмешательства, госпитализацию и летальный исход. В работе определена временная характеристика риска жизнеугрожающих осложнений и выявлено, что максимальный риск приходится на первые 4 года после установления диагноза. Выявлены клинические предикторы осложнений для болезни Крона и язвенного колита. Впервые были разработаны и апробированы нейросетевые модели прогнозирования жизнеугрожающих осложнений, демонстрирующие высокую чувствительность (84,8-92,3%) и специфичность (91,4-97,4%).

Так как позднее установление диагноза воспалительного заболевания кишечника, как было показано на первом этапе работы, оказалось независимым фактором риска развития жизнеугрожающих осложнений, был создан алгоритм первичной диагностики ВЗК, интегрирующий клинические, эндоскопические и гистологические данные.

На завершающем этапе выполнения диссертационной работы впервые предложен универсальный подход к популяционному мониторингу

летальности и осложнений на базе государственной информационной системы здравоохранения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в получении новых представлений о факторах риска и временных закономерностях развития жизнеугрожающих осложнений при болезни Крона и язвенном колите. Было доказано влияние определенных классов препаратов, таких как иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты и таргетные иммуносупрессоры, на снижение риска развития необратимого иммуновоспалительного повреждения пищеварительного тракта, обоснована ключевая роль своевременной диагностики и своевременного назначения специализированной терапии в профилактике осложнений жизнеугрожающего характера.

Практическая значимость диссертационной работы выражается во внедрении в клиническую практику программных алгоритмов для прогнозирования риска жизнеугрожающих и urgentных хирургических осложнений, а также для диагностики и дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона. Кроме того, на базе государственной информационной системы здравоохранения был разработан популяционный регистр воспалительных заболеваний кишечника, который позволяет проводить мониторинг летальности и осложнений на региональном уровне. На основе полученных данных сформулированы рекомендации по интенсификации терапии для пациентов с высоким риском жизнеугрожающих осложнений, например, предусматривающие переход на таргетную терапию при неэффективности иммуносупрессоров.

Результаты работы активно используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России для студентов и для подготовки будущих

гастроэнтерологов и терапевтов, а также в работе городских центров воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге.

Соответствие паспорту научной специальности

Представленная диссертационная работа «Клинические и прогностические аспекты развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона» соответствует паспорту научной специальности

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология по следующим пунктам:

- п. 1 «Эпидемиология заболеваний пищеварительной системы»;
- п. 6 «Диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения»;
- п. 7 «Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения»;
- п. 9 «Заболевания тонкого и толстого отделов кишечника»;
- п.10 «Заболевания прямой кишки».

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа четко структурирована и полностью соответствует стандартам диссертационных работ. Текст диссертации состоит из 275 страниц, список литературы достаточен, охватывает в основном актуальные данные последних лет и насчитывает 303 источника, работа иллюстрирована 30-ю таблицами и 36-ю рисунками. Методологическая основа работы отличается комплексным и продуманным подходом, который органично сочетает в себе клинические, статистические и информационные аспекты. Высокая практическая ориентированность работы подтверждается фактом внедрения ее результатов в деятельность лечебных учреждения и применением в учебном процессе. Важным показателем научной ценности результатов является их публикация в высокорейтинговых рецензируемых журналах, в том числе индексируемых в международных базах данных. Инновационный характер разработок подтверждается наличием 3-х свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Диссертация состоит из разделов «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», а также списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, двух приложений. Следует отметить структурированность главы «Результаты собственных исследований», состоящей из разделов, отражающих последовательные этапы выполнения работы.

На первом этапе работы, отраженном в первом разделе данной главы, был проведен анализ результатов ретроспективного когортного исследования, в котором с различных позиций изучались жизнеугрожающие осложнения язвенного колита и болезни Крона. На данном этапе была установлена высокая распространённость осложнённого течения ВЗК и различия в структуре осложнений при болезни Крона и язвенном колите. Критически важным результатом была временная оценка момента развития осложнений: около 41% таких случаев произошли в дебюте заболевания или в период до его диагностики. Риск развития таких осложнений у пациентов с не установленным диагнозом в отсутствие терапии возрастал в 13 раз для болезни Крона и в 18 раз для язвенного колита. Для осложнений, развившихся после постановки диагноза, был определен «критический» период высокого риска – первые 4 года после установления диагноза. Результаты первого этапа работы подтвердили ключевую роль своевременной адекватной терапии в предотвращении осложнений, а многофакторный анализ выявил независимые предикторы жизнеугрожающих осложнений: для болезни Крона такими предикторами были терапия только препаратами 5-аминосалициловой кислоты / глюкокортикоидами и отсутствие ремиссии, продолжающейся как минимум 6 месяцев, а для язвенного колита такими предикторами были монотерапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты, отсутствие ремиссии, продолжающейся как минимум 6 месяцев, и наличие анемии или белково-энергетической недостаточности в анамнезе. Ключевым итогом данного раздела стала разработка и апробация программ на основании машинного обучения, позволяющих проводить прогнозирование развития

таких осложнений на основании комплекса клинических данных, которые могут быть в полном объеме получены при обращении пациента с воспалительным заболеванием кишечника к гастроэнтерологу и к терапевту.

Предпосылкой для выполнения второго этапа работы, отраженного во втором разделе главы «Результаты собственных исследований», стал один из основных результатов первого этапа работы: несвоевременность постановки диагноза многократно повышает риск развития жизнеугрожающих состояний, что послужило основанием для разработки дифференциально-диагностической логистической модели воспалительных заболеваний кишечника. Итогом данного этапа работы стала разработка системы поддержки врачебных решений для дифференциальной диагностики болезни Крона и язвенного колита в дебюте заболевания на основе клинических, эндоскопических и гистологических данных

Основанием для выполнения третьего этапа работы явилась необходимость экстраполяции полученных результатов на большой объем выборки, что повлекло необходимость разработки популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника. Именно популяционный регистр, функционирующий на базе государственной информационной системы здравоохранения, позволил рассчитать популяционную летальность по причине воспалительных заболеваний кишечника (0,48%) и обнаружить, что развитие жизнеугрожающих осложнений в дебюте заболевания приводит к летальному исходу в 2,4 раза чаще относительно случаев, когда они происходят в период после установления данного диагноза.

Выводы, положения и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, в полной мере логически основаны на вышеуказанных результатах трех этапов выполнения диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В целом положительно оценивая диссертационную работу, отмечая актуальность, новизну, практическую и теоретическую значимость, хотелось бы автору задать следующие вопросы:

1. Насколько обосновано объединение в категорию жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника различных по своему патогенезу и тактике ведения состояний (анемия, хирургические осложнения, колоректальный рак) для создания единой прогностической модели?
2. В дифференциально-диагностической модели язвенного колита и болезни Крона использованы общепризнанные эндоскопические и гистологические критерии, чем Вы определяете оригинальность разработанной модели?
3. Как полученные Вами данные дополняют существующую концепцию о факторах неблагоприятного прогноза воспалительных заболеваний кишечника?

Заключение


Таким образом, диссертационная работа Иванова Сергея Витальевича на тему «Клинические и прогностические аспекты развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена актуальная научно-практическая проблема предупреждения развития и мониторинга жизнеугрожающих осложнений болезни Крона и язвенного колита, что имеет важное значение для медицины, а именно для гастроэнтерологии и диетологии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости данная диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от

29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), а её автор Иванов Сергей Витальевич заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни), профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации


_____ Долгушина Анастасия Ильинична

« 17 » ноября _____ 2025 г.

454141, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
+79634633069
dolgushinaai@yandex.ru



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник управления кадров

_____ Д.С. Долгих