

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры госпитальной терапии Медицинского института имени профессора А.П. Зильбера Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет», доктора медицинских наук, доцента Барышевой Ольги Юрьевны на диссертационную работу Иванова Сергея Витальевича на тему «Клинические и прогностические аспекты развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) сегодня представляют собой одну из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии, что подтверждается целым рядом аспектов этой патологии. Во-первых, наблюдается постоянный рост распространенности ВЗК в последние десятилетия. Во-вторых, ВЗК распространены среди лиц молодого возраста, и обострения заболевания сопровождаются выраженным снижением качества их жизни и трудоспособности. В-третьих, заболевание накладывает тяжелое экономическое бремя на систему здравоохранения: в России прямые затраты на лечение язвенного колита и болезни Крона исчисляются миллиардами рублей, составляя в среднем около 100-150 тыс. рублей на одного пациента ежегодно. Современный подход к наблюдению таких пациентов акцентирует внимание на ранней диагностике и незамедлительном начале терапии, и долгосрочной целью лечения является сохранение высокого качества жизни пациентов и предотвращение необратимых последствий для здоровья – наступления инвалидности по причине ВЗК.

В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения поиск наиболее клинически и экономически эффективных алгоритмов диагностики, лечения и динамического мониторинга течения ВЗК, и прежде всего в отношении

развития осложнений болезни Крона и язвенного колита, становится не просто медицинской, но и важнейшей организационной и социально-ориентированной задачей.

Таким образом, вопросы комплексного изучения проблемы инвалидизирующих жизнеугрожающих осложнений ВЗК и разработка соответствующих превентивных мероприятий приобретают все большую актуальность, что определяет важность данной диссертационной работы.

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

Степень обоснованности представленных результатов, научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется выбранным автором оптимальным алгоритмом сбора и анализа исследовательских данных, а также подходящим для поставленных задач дизайном исследований и репрезентативностью изученных выборок наблюдений.

Представленные в диссертации Иванова С.В. положения, выводы и рекомендации обоснованы, логичным образом вытекают из содержания диссертации и полученных результатов, должным образом документированы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Достоверность и новизна исследований, полученных результатов

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена, с одной стороны, обоснованностью теоретических предпосылок для выполнения диссертационной работы, а с другой стороны определяется дизайном проведенных исследований, полностью соответствующим поставленным цели и задачам, а также тем, что статистический анализ исследовательских данных проведен в соответствии с общепринятыми подходами с применением соответствующих статистических критериев и методов многомерного анализа.

Автором изучены структура жизнеугрожающих осложнений и проведена оценка риска их развития как в отношении определенного варианта ВЗК, так и в отношении хронологических характеристик наступления указанного неблагоприятного исхода относительно момента установления соответствующего диагноза. По итогам работы определено влияние своевременной диагностики болезни Крона и язвенного колита, а также применения определенных групп препаратов на риск развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, выявлены факторы риска развития подобных осложнений, учитывающие клинические особенности течения заболевания и используемую терапию. Разработаны применимые в клинической практике инструменты – системы поддержки принятия врачебных решений, применение которых позволяет прогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений ВЗК и повысить эффективность первичной диагностики и дифференциальной диагностики болезни Крона и язвенного колита. Разработана система мониторинга смертности по причине ВЗК на основании популяционных данных, аккумулируемых в государственной электронной системе сбора региональных данных об исходах хронических неинфекционных заболеваний.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Установленные клинические предикторы развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона и язвенного колита, разработанные системы поддержки принятия врачебных решений, направленные на прогнозирование развития соответствующих осложнений и раннюю диагностику ВЗК, позволят персонифицированным образом оценить риски осложненного течения заболевания и своевременно оптимизировать терапию болезни Крона и язвенного колита, предупредив тем самым наступление инвалидизации пациентов, что в полной мере согласуется со стратегией лечения пациентов с ВЗК «Тreat-to-target» в отношении отдаленных результатов лечения, из числа которых предупреждение развития инвалидности является одним из

важнейших. Разработанный на базе государственной информационной системы здравоохранения «ГИС РЕГИЗ» популяционный регистр ВЗК позволит проводить регулярный мониторинг смертности по причине этой патологии. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы как в практической работе врачей-гастроэнтерологов и терапевтов, так и в педагогическом процессе при обучении студентов, ординаторов по специальностям «гастроэнтерология» и «терапия», врачей соответствующих специальностей. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу трех специализированных клиник Санкт-Петербурга и в учебный процесс кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа Иванова С.В. «Клинические и прогностические аспекты развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона» соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология; результаты диссертационной работы соответствуют 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» и п.10 «Заболевания прямой кишки».

Полнота представления результатов исследования в публикациях

По результатам диссертационной работы автором опубликованы 7 русскоязычных статей в журналах, индексируемых в международной базе данных «Scopus», 1 англоязычная статья, индексируемая в международной базе данных «Web of Science», 8 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета и Перечень ВАК при Минобрнауки России, 3 свидетельства на регистрацию программ

ЭВМ, 4 публикации в сборниках тезисов, а также 1 статья – описание клинического случая и 1 методические рекомендации.

Структура и содержание диссертации

Диссертация представлена на 275 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, представляющих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, представление результатов собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и двух приложений.

Глава «Обзор литературы» посвящена всестороннему анализу современных источников. В главе систематизированы фундаментальные и прикладные знания о ВЗК. Представлены определения, причины возникновения, механизмы развития и эпидемиология ВЗК. Детально проанализированы особенности клинической картины заболеваний, подходы к диагностике, существующая классификация заболеваний и перечень возможных осложнений. Особое внимание уделено современным принципам консервативного лечения, подходам к оценке прогрессирования ВЗК, а также влиянию терапии на течение болезни и риск развития жизнеугрожающих состояний. Представленный обзор литературы логичным образом позволил обосновать необходимость изучения рассматриваемой проблемы и обосновать цели и задачи диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена общая структура и алгоритм реализации работы, включающий несколько взаимосвязанных исследований. Подробно описан дизайн этих исследований, четко сформулированы критерии включения и исключения пациентов, перечислены все использованные методы их обследования, изложены принципы и методы статистической обработки изучаемых данных, что обеспечило достоверность и научную обоснованность полученных результатов.

Центральной частью работы является глава «Результаты собственных исследований», включающая несколько блоков.

Первым и ключевым является блок данной главы, посвященный результатам одноцентрового когортного ретроспективного исследования. В этом разделе работы дана детальная клиническая характеристика течения ВЗК и применяемой терапии, проведен углубленный анализ осложненного течения этих заболеваний: изучены распространенность и структура как нежизнеугрожающих, так и жизнеугрожающих осложнений, включая хронологию их развития. Выявлены факторы, влияющие на риск возникновения жизнеугрожающих состояний, и установлена связь между своевременностью диагностики ВЗК и данным риском. Важнейшим практическим результатом данного блока стала разработка нейросетевой модели, а на ее основе – практического инструмента для прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений.

Второй блок главы посвящен вопросу ранней диагностики и дифференциальной диагностике ВЗК. В этом блоке представлены и проанализированы результаты одноцентрового поперечного исследования, направленного на дифференциальную диагностику болезни Крона и язвенного колита на основании клинических проявлений заболевания, эндоскопических и гистологических данных, что позволило разработать автоматизированный алгоритм для диагностики ВЗК в дебюте заболевания, направленный на сокращение временного периода, требующегося для постановки диагноза язвенного колита или болезни Крона и, как следствие, снижение риска осложнений вследствие своевременно начатой терапии выявленного заболевания.

Третий блок главы посвящен оценке репрезентативности эпидемиологических результатов одноцентрового когортного ретроспективного исследования: они были сопоставлены с результатами многоцентрового поперечного выборочного исследования, задачей которого была оценка демографических и клинических характеристик пациентов с ВЗК

в регионе в целом. В результате проведенного сопоставления был сделан вывод о невозможности экстраполяции данных одноцентрового исследования на всю популяцию пациентов региона в целом, что определило необходимость создания популяционного регистра ВЗК.

В четвертом блоке главы описан популяционный регистр ВЗК, созданный на базе государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В разделе представлены принципы создания регистра, модульная структура и широкие возможности для практического применения в управлении здравоохранением и в научных исследованиях.

В пятом блоке главы для иллюстрирования теоретических выводов и практической значимости работы приведены развернутые клинические случаи, демонстрирующие развитие жизнеугрожающих осложнений при болезни Крона и язвенном колите.

В главе «Обсуждение результатов» представлена интерпретация полученных результатов диссертационной работы в сопоставлении с данными современных научных источников, указаны достоинства и методические ограничения исследований, определены перспективы дальнейших научных изысканий.

Заключение, выводы и практические рекомендации диссертации полностью основаны на полученных результатах и соответствуют им.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

По изложению, построению материала и объему диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Текст диссертационной работы логически структурирован, изложен грамотным научным языком, хорошо иллюстрирован необходимыми графиками и схемами, все данные представлены в полном объеме. Диссертацию отличает подробное изложение материалов и методов исследования, что связано с необходимостью описания методологии

последовательно выполнявшихся исследований, в совокупности позволивших реализовать каждую из поставленных задачи диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет.

В целом, отмечая актуальность, теоретическую и практическую значимость работы, хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. В своей работе Вы выявили, что и для болезни Крона, и для язвенного колита независимыми предикторами развития жизнеугрожающих осложнений были особенности проводимой терапии. Однако, все пациенты с ВЗК получают терапию согласно действующим клиническим рекомендациям в соответствии с активностью и протяженностью поражения. Как Вы можете это прокомментировать?
2. Среди жизнеугрожающих состояний указано развитие ВЗК-ассоциированного рака/дисплазии слизистой оболочки толстой кишки, однако длительность наблюдения за пациентами от момента установления диагноза ВЗК составило в среднем 101 неделю при болезни Крона и 137 недель при язвенном колите, тогда как известно о повышении риска неопластических процессов при ВЗК при стаже заболевания более 8 лет. Как Вы можете объяснить этот факт?
3. Как Вы считаете, коррекция анемии легкой и средней степени тяжести и белково-энергетической недостаточности может в полной мере предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний при ВЗК?

Заключение

Таким образом, диссертация Иванова Сергея Витальевича на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Клинические и прогностические аспекты развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона», выполненная при научном консультировании

