

УТВЕРЖДАЮ

заместить руководителя по научной  
работе частного учреждения высшего  
образования «Саратовский медицинский  
университет имени Рея»

д.б.н., профессор

С.М. Рогачева

« \_\_\_\_\_ » 2022 год



## ОТЗЫВ

**ведущей организации на диссертационную работу Негановой Ольги Андреевны «Оптимизация комплексной диагностики, лечения и реабилитации больных язвенным колитом в Удмуртской Республике», представленной к защите в диссертационный Совет 6D. КОА-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни**

### Актуальность

Воспалительные заболевания кишечника или ВЗК - актуальная проблема современной клинической медицины (Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А., 2009; Е.А.Белоусова 2018; Harbord M., Annase V., Vavricha S. et al., 2015, 2019). Этиология и патогенез язвенного колита до сих пор не ясны и вызывают много вопросов, на которых нет на сегодня однозначного ответа. В «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита (2020 год)», определено, что «язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки» и подчеркивается, что «заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и факторы окружающей среды».

Регистрация растущей заболеваемости язвенным колитом в мире и нашей стране делает проблему чрезвычайно актуальной не только для современной гастроэнтерологии, но и клиники внутренних болезней и абдоминальной хирургии.

Исследования, проведенные в мире, фиксируют внимание на социальной значимости заболевания: рост частоты регистрации патологии в педиатрии и клинике внутренних болезней, выхода пациентов трудоспособного возраста на инвалидность.

Заболеваемость ЯК колеблется, как указано в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита» 2020 год от 0,6 до 24,3 на 100 000 населения. В последние годы (2010-2019 г.г.) самый высокий уровень заболеваемости ВЗК зарегистрирован в Швеции (38,3 на 100 000 населения), Финляндии (26,2 на 100 000 населения) и Венгрии (23 на 100 000 населения). Россия по показателю заболеваемости занимает 10-е место среди европейских стран. Учитывая, что наиболее высокие показатели заболеваемости язвенным колитом зарегистрированы в Финляндии и Венгрии, титульная нация которых стран относится к финно-угорской группе, перспективно оценить заболеваемость в Удмуртии, основное население которой также относится к этой группе (Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А., 2009; Белоусова Е.А., 2018; Harbord M., Annase V., Vavricha S. et al., 2015, 2019).

В среднем ежегодный прирост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в этих странах составил на конец 2019 года 20 случаев на 100 000 населения. За последние 40 лет показатель заболеваемости увеличился в среднем в шесть раз (Даниэль Дж. Штайн, 2018).

Зарегистрирован прогрессивный рост частоты регистрации случаев воспалительных заболеваний кишечника в России, что определило ее на 10-е место среди европейских стран, составив 5,1 на 100 000 населения, социально-демографическая характеристика, варианты течения и эффективность терапии воспалительных заболеваний кишечника в России проанализированы Е.А. Белоусовой с соавторами и представлены в 2018 году в «Альманахе клинической медицины» (Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., 2018).

Множество факторов, принимающих участие в развитии и прогрессировании язвенного колита (генетическая предрасположенность, дефекты иммунитета и кишечной микрофлоры, факторы окружающей среды и др.), определяют практический интерес к оценке их значимости и роли в формировании хронического иммуноопосредованного воспаления слизистой толстой кишки с развитием аутоиммунной агрессии к слизистой кишечника на фоне дисбаланса врожденной и адаптивной иммунной систем (Бикбавова Г.Р. с соавт., 2020-2022; Стяжкина С.Н. с соавт., 2020-2022; Шендеров Б.А. с соавт. 2018; Mutaguchi M et al. 2019; Novacki T. et al., 2018).

Данные о гендернозависимом патогенезе язвенного колита представлены исследовательской группой по гастроэнтерологии и питанию Департамента клинической медицины Арктического университета Норвегии в Тромсё под руководством Н. Тапан'а. Эти результаты могут быть полезны для разработки персонализированных стратегий лечения язвенного колита в будущем.

Параллельно с иммунологической гипотезой язвенного колита представляет интерес анализ роли микробиоты, антимикробных пептидов, микроРНК в развитии аутоиммунного воспаления. Концепция роли микробиоты – совокупности микроорганизмов, как обязательной составляющей нормальной жизнедеятельности человека, является новым и перспективным направлением раскрытия патогенеза язвенного колита (Лоранская И.Д., 2018; Сорокин А.Н. 2019; Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., 2018).

Остается открытым вопрос о роли кишечной микрофлоры в проблемах, возникающих у больных после проведенной колонпроктэктомии. Этот вопрос требует специального анализа в связи с тем, что хирурги - колопроктологи в последние годы значительно расширили показания к оперативным вмешательствам.

Представляет интерес оценка факторов риска язвенного колита с позиции иммунологической и гигиенической гипотез патогенеза заболевания и выдвинутой несколько лет назад гипотезы «старых друзей» (Okada H., 2010).

Качество жизни пациентов с язвенным колитом зависит от многочисленных факторов: социальных, индивидуально-типологических, клинических особенностей течения заболевания, степени коморбидности и мультиморбидности и может изменяться с течением времени в процессе адаптации «привыкания» к своему состоянию. В литературе по изучению качества жизни пациентов, затрагиваются лишь отдельные его аспекты, что делает актуальным комплексное исследование с учетом особенностей течения заболевания и возраста пациентов (Бандаль В.Е., 2021; Третьякова Ю.И., Циммерман И.Я., Щекотов В.В., 2014; Чернышова Т.Е., Вареник Е.Ю., Валинуров А.А., Стяжкина С.Н., 2020).

Наиболее полное и глубокое исследование этой проблемы выполнено в Казанском ГМУ Е.В. Бодрягиной в соавторстве с Д.И. Абдулганиевой и К.К.Яхт. Исследователи представили убедительные доказательства ведущей роли психоэмоционального состояния пациентов и его влияния на качество их жизни.

Представляет интерес активно обсуждаемое в последние годы влияние алкоголя и никотина (Бикбавова, Г.Р., М.А. Ливзан, В.И. Совалкин, 2019). Остается открытым вопрос – какую роль каждый из них играет: протективную или провоцирующую?

Серьезным недостатком оказания медицинской помощи этой категории пациентов являются поздние сроки первичной диагностики заболевания и его осложнений.

Эти проблемы в Удмуртской Республике связаны с определенными недостатками организации медицинской помощи, в том числе, диспансерного наблюдения в последние два года в связи с пандемией COVID 19. Требуется разработка диагностических алгоритмов и учетом региональных особенностей, четкий порядок оказания помощи и маршрутизации пациентов на различных этапах ее оказания.

Актуальна разработка организационных аспектов ведения пациентов, в том числе организация региональных и городских центров ВЗК (объединение специалистов и ресурсов здравоохранения на базе лечебно-профилактических учреждений, имеющих специалистов, знакомых с тематикой ВЗК). Только коллегиальный подход через мультидисциплинарную линзу позволит на ранних сроках разработать индивидуальную рабочую стратегию лечения, модифицировать течение болезни и улучшить качество жизни пациентов (Бикбаева Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., 2019-2021; Ивашкин В.Т., 2009; Лазебник Б.Л., Лычкова А.Э., Михайлова З.Ф., 2012).

Центр и/или диспансер должны объединить специалистов и ресурсы здравоохранения, а также гастроэнтерологов, колопроктологов, эндоскопистов, морфологов, специалистов лучевых методов диагностики, знакомых с тематикой ВЗК. Обсуждаются перспективы включения в состав специалистов этих центров клинических психологов, диетологов и нутрициологов.

#### **Основные научные результаты в рамках требования к кандидатским диссертациям**

С учетом актуальности проблемы автором грамотно определены цели и задачи, которые адекватно и успешно решены. Диссертационная работа отвечает требованиям раздела 3 п. 31, 34 «Порядку присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, имеет традиционное построение, содержит введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, две главы собственных исследований, заключение и список литературы. Полученные результаты диссертационной работы позволяют в целом способствовать своевременной диагностике заболевания, проведения адекватной терапии и реабилитации. Полученные результаты позволили оценить степень тяжести заболевания и прогнозировать развитие осложнений и определить исходы болезни.

Впервые изучена заболеваемость язвенным колитом в Удмуртской Республике, что позволило выделить корригируемые и некорригируемые факторы риска развития заболевания; определены предикторы неблагоприятного (быстро прогрессирующего) и прогностически более благоприятного (медленно прогрессирующего) течения заболевания; выделены наиболее часто регистрируемые варианты коморбидной патологии, что позволило оценить связи внекишечной патологии с особенностями течения язвенного колита; предложены новые методы оценки прогноза течения язвенного колита, которые можно легко

внедрить в клиническую практику: особенности пищевого поведения, показатели иммунологического профиля и психологического состояния пациентов, перспективы динамичной оценки уровня кальпротектина, позволяющие прогнозировать особенности течения заболевания и повысить эффективность диспансеризации больных.

#### **Личный вклад соискателя**

Заключается в активном и непосредственном участии и проведении работ на этапах исследований, получении данных, обработки первичного материала, подготовки публикаций и докладов (80-85%). Автор самостоятельно выбрал цель и задачи исследования, включая методы достижения цели, принимал непосредственное участие в проведении методик исследования и в сборе материала (100%).

#### **Степень обоснованности и достоверности каждого результата (нового положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации**

В диссертации все научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на достижении цели и решения поставленных задач, все это в итоге позволяет судить о том, что указанные этапы логически вытекают из результатов проведенных исследований, четко отражают поставленные задачи, которые обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований. Обоснованность и достоверность результатов, выводов и заключения, достигнуто в результате правильно выбранного направления исследования, адекватности способов их реализации поставленным задачам и целям. В то же время, комплексность исследования, применение современных информационных методов, основанных на новых современных технологиях, достаточном объеме материала, позволило автору получить статистически достоверные результаты исследования. Правильно выбранное направление исследования, соответствие способов его реализации поставленным задачам и целям, комплексность исследования, применение современных информативных методов исследования и новых доступных технологий, достаточный объем материала, позволяющий получить статистически достоверные результаты, тщательное теоретическое и практическое обобщение полученных результатов исследования обеспечивали обоснованность и достоверность результатов, выводов и заключения. Кроме того, достоверность результатов и выводов подтверждается применением адекватных методов статистического анализа, широкой апробации в научной печати, на республиканских, всероссийских и международных конференциях, а так же реализацией полученных результатов в образовательно – научных и практических учреждениях системы здравоохранения Удмуртской Республики, что подтверждено справками о внедрении результатов научной работы.

#### **Научная новизна и практическая значимость работы**

Диссертационная работа, посвященная изучению заболеваемости и особенности течения язвенного колита в Удмуртской Республике, является одной из первых в регионе, что позволит оптимизировать его диагностику, лечение и реабилитацию. Представлены доказательства гетерогенности психического здоровья, социального окружения и качества жизни пациентов с различной скоростью прогрессирования заболевания, что позволяет прогнозировать особенности его течения и корректировать терапию. Предложены новые методы оценки прогноза течения язвенного колита, которые можно легко внедрить в клиническую практику: особенности пищевого поведения, показатели иммунологического профиля и психологического состояния пациентов и перспективы динамичной оценки уровня кальпротектина, позволяющие прогнозировать особенности течения заболевания и повысить эффективность диспансеризации больных.

Подтверждено прогностическое значение возраста пациентов при манифестации язвенного колита и его взаимосвязь с особенностями течения заболевания. Представлены доказательства, что пациенты с высоким уровнем тревоги и агрессивным поведением составляют группу риска быстрого прогрессирования заболевания и нуждаются в целенаправленном диспансерном наблюдении с психологической коррекцией.

Обоснованы перспективы включения новых методов иммунокоррекции – цитокинотерапии в программы реабилитации, что позволяет снизить количество осложнений, сроки временной утраты трудоспособности, риск малигнизации и кровотечений.

Впервые в Удмуртии разработана и внедрена в практическое здравоохранение программа «Центра реабилитации пациентов ХВЗК» в Ижевске и патогенетически обосновано включение цитокинотерапии в схемы лечения пациентов ЯК с высокой коморбидностью.

#### **Подтверждение опубликованных основных положений, результатов и выводов диссертационной работы**

Основополагающие материалы данного диссертационного исследования представлены и рассмотрены на Республиканских обществах терапевтов, хирургов, проктологов (2018-2020г.г.); на межрегиональной конференции «Врач и больной», (2019г., Ижевск); на Международной конференции, посвященной 100-летию академика Е.А. Вагнера (Пермь, 2019); на II Поволжском съезде хирургов (Нижний Новгород, 2019); на Всероссийском симпозиуме «Калининские чтения» (Саранск, 2018); на 73-ей научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (Самарканд, 2019); Всероссийском открытом совещании с международным участием «Развитие

реабилитационной медицины и курортологии в Калининградской области: перспективы и приоритеты» (Калининград, 2020); Межрегиональная научно-практическая конференции по производственной практике (Ижевск, 2021).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межкафедральной экспертной проблемной комиссии по терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск, 2 июля 2020 года) протокол №5.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа изложена на 167 страницах компьютерного текста, шрифт Times New Roman 14, интервал – 1,5, которая включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы и 2 главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список использованной литературы, который включает в себя 123 источника на русском языке и 82 - на английском языке.

Диссертация иллюстрирована 28 рисунками, 12 фотографиями, 15 таблицами. По теме диссертации опубликованы 20 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, 1 патент на изобретение и 2 рационализаторских предложения.

Опубликованные работы достаточно полно отражают сформулированные в диссертации основные положения, результаты, выводы и заключения. Количество и качество опубликованных работ соответствует кандидатской диссертации.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат полностью отражает суть диссертации и соответствует требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты исследования используются в практической деятельности поликлинического и терапевтического отделений ГКБ №9 УР, поликлинического отделения ООО «Республиканский центр аллергологии и иммунологии», колопроктологического и гастроэнтерологического отделений 1 РКБ МЗ УР, в учебном процессе кафедры врача общей практики и внутренних болезней ФПК и ПП, кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

### **Вопросы и предложения диссертанту**

В диссертационной работе имеется ряд стилистических ошибок, исправление которых не носит принципиальный характер и не снижает достоинство проведенных исследований.


## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Негановой Ольги Андреевны на тему «Оптимизация комплексной диагностики, лечения и реабилитации больных язвенным колитом в Удмуртской Республике», по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни, является завершённой научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований изучены главные предикторы язвенного колита; коморбидность при разном типе течения заболевания; проведена оценка уровня кальпротектина в программах обследования пациентов; выделена личностная тревожность, как основной фактор, снижающий качество жизни пациентов язвенным колитом; представлены доказательства перспектив включения цитокинотерапии в лечение; решены научные задачи по улучшению реабилитации пациентов с язвенным колитом в Удмуртской республике.

Диссертационная работа Негановой Ольги Андреевны обладает научной новизной, практической значимостью, по объёму выполненных исследований и методическому подходу полностью соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 34 «Порядку присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, предъявляемых к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Диссертация и отзыв одобрены на заседании кафедры внутренних болезней частного учреждения высшего образования «Саратовский медицинский университет «Реавиз», протокол №7 от 14.10.2022 года.

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры внутренних болезней  
частного учреждения высшего образования  
«Саратовский медицинский университет  
«Реавиз» (14.01.04 - внутренние болезни)

 Абакумова Юлия Владимировна

Подпись д.м.н., доцента Ю.В. Абакумовой заверяю

Руководитель службы  
управления персоналом  
Саратовского медицинского  
университета «Реавиз»



410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, корпус 10  
Тел.: 8(8452) 74-27-21  
e-mail: mail@reaviz.ru