

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента о научно-практической ценности диссертации Негановой Ольги Андреевны «Оптимизация комплексной диагностики, лечения и реабилитации больных с 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 проблемы**

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относится язвенный колит, были и остаются одной их наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. Несмотря на то, что по уровню заболеваемости воспалительные заболевания кишечника значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности, во всем мире они занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, их этиология остается неизвестной, а патогенез раскрыт недостаточно.

Заболеваемость язвенным колитом, как указано в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита» на период 2020 года колеблется от 0,6 до 24,3 на 100 000 населения. В связи с этим важно проведение мониторинга заболеваемости в различных регионах страны с учетом региональных факторов риска. Практический интерес к оценке значимости и роли региональных факторов риска заболевания в формировании хронического иммуноопосредованного воспаления слизистой

толстой кишки подчеркнута Е.А. Белоусовой с соавторами в обзоре, опубликованном в 2018 году в «Альманахе клинической медицины».

Исследование, выполненное О.А. Негановой, является первым в Приволжском Федеральном округе.

**Обоснование и достоверность выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации,** подтверждается репрезентативной базой: анализом показателей 10-ти летней заболеваемости язвенным колитом в различных районах Удмуртии среди городского и сельского населения. Все пациенты дали письменное соглашение на проведение ряда инструментальных методов исследования.

Достоверность результатов обусловлена достаточным объемом материала исследований, статистической обработкой результатов исследований и публикациями.

Представленные в диссертационной работе Негановой О.А. научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, логично вытекают из проведенного исследования, согласуются с содержанием работы, целью и задачами. Практические рекомендации, предлагаемые автором, заслуживают широкого внедрения в практическую деятельность терапевтов и гастроэнтерологов. Выводы и рекомендации обеспечены представительностью выборки, обширностью первичного материала, его качественным и количественным анализом, методами статистической обработки информации.

В целом работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных высокоинформативных методов диагностики.

**Соответствие диссертации специальностям и отраслям науки, по которым она представлена к защите**

По существу, целям и задачам, объему выполненных исследований диссертационная работа вполне соответствует паспорту ВАК при Президенте РФ, отрасли здравоохранения и социального обеспечения Медицине - 6D110100, специальности – Внутренние болезни 14.01.04.

## **Научная новизна исследования, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных автором**

Диссертационная работа является составляющей частью плановых исследований ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ и выполнена согласно отраслевой научно-исследовательской программе МЗ РФ №3 «Диагностика и лечение заболеваний патологии желудочно-кишечного тракта с использованием новых медицинских технологий». Предмет исследования – пациенты язвенным колитом, проживающие в Удмуртии и включенные в «Республиканский регистр больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника».

Соискателем впервые в Республике Удмуртия проанализирована динамика заболеваемости за 10 лет и комплексный анализ факторов риска язвенного колита. На достаточном клиническом материале выявлены частота, характер и основные причины язвенного колита.

В последние годы в отечественных и международных руководствах по язвенному колиту акцентируется внимание на иммунопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Научной новизной исследования является анализ состояния клеточного и гуморального иммунитета у пациентов в зависимости от особенностей течения заболевания: частоты рецидивов, формирования поздних осложнений язвенного колита и коморбидной патологии, что удалось оценить по данным сформированного за этот период регистра больных. Соискателем уточнены показания для проведения иммуномодулирующей терапии на амбулаторно-поликлиническом уровне, в до - и послеоперационный период.

Автором реально оптимизирована реабилитация пациентов язвенным колитом с персонализированным учетом вклада социальных, индивидуально-типологических факторов, особенностей работы и коморбидной патологии. Выделены модифицируемые факторы риска и уточнены особенности ассоциированного течения заболевания. Оптимизация реабилитации

пациентов во многом связана с коррекцией модифицируемых факторов риска, что в будущем позволит снизить семейную предрасположенность к заболеванию, улучшить его прогноз.

Перспективна разработка критериев прогноза скорости прогрессирования язвенного колита, на которые получены удостоверения на рационализаторские предложения, имеется патент на изобретение №2021129808/14 (062318) РФ.

Исследования выполнены на хорошем научно-методическом уровне. Полученные автором результаты тщательно обобщены и обработаны с применением статистических методов, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Выводы конкретны, сформулированы на основании задач и полностью соответствуют фактическому материалу. Основные положения работы имеют научное и практическое значение.

Целенаправленное исследование факторов риска заболевания позволило разработать методику проведения Школ для пациентов язвенным колитом и обосновать подключение к программам реабилитации клинических психологов.

**Научные положения, выносимые на защиту,** аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам, и представлены на Республиканских обществах терапевтов, хирургов, проктологов (Ижевск, 2018, 2019, 2020); на межрегиональной конференции «Врач и больной» (Ижевск, 2019); 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-й 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).

**Обоснование и достоверность выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации,** не вызывают сомнения, отражают поставленные автором задачи, вытекают из большого материала комплексных исследований. Объем использованного клинического материала, количество и качество проведенных исследований, характер статистической обработки и оценка данных позволяют сделать заключение, что полученные результаты и выводы обоснованы и достоверны.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации для науки и практики и возможные пути их реализации**

Выполненная работа имеет теоретическую и практическую значимость. Соискателем выявлено, что ведущими факторами, приводящими к быстрому прогрессированию заболевания, являются психическое здоровье, социальное окружение и качество жизни пациентов. Впервые акцентирована роль особенностей пищевого поведения и психологического состояния пациентов, а также перспективы динамичной оценки уровня фекального кальпротектина, позволяющие прогнозировать особенности течения заболевания и повысить эффективность диспансеризации больных.

Впервые в Удмуртии соискателем создан «Центр реабилитации пациентов ХВЗК» и разработана программа его работы. Этот блок исследования был чрезвычайно важен в период пандемии COVID-19 2020-2022 годы.

Результаты диссертационной работы внедрены в работу поликлинического и терапевтического отделений БУЗ УР «ГКБ №9 МЗ УР», поликлинического отделения ООО «Республиканский центр аллергологии и иммунологии», колопроктологического и гастроэнтерологического отделений БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР».

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры врача общей практики и внутренних болезней ФПК и ПП, кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России на лекциях и практических занятиях. Представленные практические рекомендации целесообразно внедрить в клиническую практику специализированных стационаров, занимающихся данной проблемой, что позволит улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

### **Полнота изложенных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликованы 20 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, имеются 1 патент на изобретение и 2 рационализаторских предложения.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа написана хорошим литературным языком, имеет традиционное построение, изложена на 167 страницах, включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, 2 главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов, иллюстрирована 28 рисунками, 12 фотографиями, 15 таблицами. Список использованной литературы содержит 123 источника на русском языке и 82 – на английском языке.

**Во введении** диссертация содержит обоснование актуальности темы исследования. Автор четко формулирует цели и задачи работы, определяет ее научную новизну и практическую значимость, предлагает положения, выносимые на защиту. Сделан акцент на проблемах, требующих анализа, в том числе на важности критериев прогноза течения язвенного колита и угрозы формирования резистентности к базисному лечению, развитию грозных для жизни осложнений заболевания.

**В первой главе** представлен подробный аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Приводятся

современные данные о этиологии и патогенезе язвенного колита. Автором отмечено отсутствие информации, касающейся факторов риска, обуславливающих особенности течения заболевания и важности исследований «гигиенической гипотезы заболевания», выдвинутой в 1992 году английскими эпидемиологами и объясняющей рост большинства аутоиммунных заболеваний, в том числе язвенного колита, отсутствием тренировки иммунитета. Акцентируется внимание на то, что в поиске потенциальных игроков патогенеза язвенного колита важно учитывать гендерный аспект с разработкой персонифицированных стратегий лечения.

Перспективна оценка динамики заболевания по данным, сообщаемым пациентами, так как основной целью лечения современными болезнью-модифицирующими препаратами является не только достижение низкой активности или ремиссии заболевания, но и максимальное улучшение общего состояния и качества жизни больных.

**Во второй главе** диссертации автор представляет дизайн исследования и клиническую характеристику обследованных пациентов. Подробно описаны используемые методы исследования и методы статистической обработки полученных результатов.

Для решения задач, поставленных в исследовании, было сформировано две группы пациентов. В основную группу вошло 50 больных (41 женщина и 9 мужчин) с хроническим редко рецидивирующим и медленно прогрессирующим течением язвенного колита.

Во вторую группу (группу сравнения) включен 51 пациент (28 женщин и 23 мужчины) с хроническим часто рецидивирующим течением заболевания, у которых зарегистрировано быстрое формирование осложнений. В эту группу включены 12 пациентов, у которых обострение проходило в виде частых и продолжительных атак проктита, которые плохо поддавались проводимой терапии.

**Третья глава** посвящена результатам исследования, проведен анализ эпидемиологических аспектов язвенного колита в Удмуртской республике.

Зарегистрировано снижение госпитализаций в республиканскую больницу и, прежде всего, в колопроктологическое отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» с возрастанием количества госпитализаций в городские и центральные районные больницы. За 8 лет соискателем зарегистрирован практически трехкратный рост заболеваемости язвенным колитом в Удмуртии и преобладающая негативная динамика выявления патологии в районах реализации программ ликвидации военно-промышленного комплекса: г. Глазов, пос. Кизнер, пос. Камбарка, г. Воткинск, где количество больных за период наблюдения увеличилось в 3,8 раза. Автор не связывает динамику заболеваемости непосредственно с фактом ликвидации химического оружия, считая, что, в основном, это было связано с психоэмоциональными проблемами населения и расширением возможностей проведения эндоскопического исследования толстой кишки.

При анализе возраста манифестации язвенного колита у взрослых зарегистрировано два пика заболевания с характерными особенностями течения. Первый пик приходился на возраст до 30-40 лет и характеризовался быстро прогрессирующим течением ( $r=0,59$ ;  $p<0<01$ ). Второй пик пришелся на возраст более 60 лет и характеризовался благоприятным прогнозом и медленной прогрессией патологического процесса ( $r=0,65$ ;  $p<0<001$ ).

Вклад национального фактора в заболеваемость язвенным колитом не подтвердился, хотя есть достоверные сведения о более значимой заболеваемости в мире в финно-угорской группе.

Перспективна оценка роли алиментарного фактора в патогенезе язвенного колита. Исследован профиль пищевых привычек, характер питания, тип пищевого поведения в формате случай-контроль, который проведен методом опроса в форме интервью.

В работе оценена значимость суррогатных маркеров «гигиенической гипотезы» в развитии язвенного колита: наличие домашних животных, грудное вскармливание, размер семьи, посещение детских дошкольных учреждений и др.



**В главе 4** проанализированы наиболее часто регистрируемые варианты коморбидной патологии, что позволило оценить связи внекишечной патологии с особенностями течения язвенного колита. Выделены базовые патогенетические характеристики коморбидности, инициирующие формирование личностной и ситуационной тревожности, отражающие дезадаптационный синдром. Установлено значение уровня личностной тревожности пациентов и прогноза заболевания. В исследовании оценены многочисленные факторы, влияющие на особенности течения язвенного колита: социальные, индивидуально-типологические, степень коморбидности и мультиморбидности. Проанализированы возможности риска формирования стероидорезистентности и определены шансы вероятности оперативного вмешательства.

Представляет интерес для практического здравоохранения проведенная соискателем оценка психоэмоционального статуса и качества жизни у пациентов язвенным колитом для оценки эффективности проводимой терапии и разработки индивидуальной лечебной тактики, что позволяет улучшить комплаентность.

Исследование показало, что при формировании дезадаптационных алгоритмов пациентов возникает психическая и социальная дезадаптация, снижение физической активности пациентов, нарушение психологической интеграции пациента в социуме и семье с формированием потенциала агрессии, враждебности, агрессивной мотивации или, напротив, подавление личности с депрессией и/или личностной тревожностью. Полученные данные позволили автору персонифицировать и оптимизировать лечебную тактику и разработать программу реабилитации пациентов с целью компенсации заболевания и повышения качества лечения.

В работе выделены особенности иммунного статуса у пациентов с быстро и медленно прогрессирующим язвенным колитом, что позволяет прогнозировать течение заболевания и необходимо при проведении МСЭ.

Впервые в Удмуртии разработана и внедрена в практическое

здравоохранение программа «Центра включение реабилитации пациентов ХВЗК» в г. Ижевске и патогенетически обосновано включение цитокинотерапии в схемы лечения пациентов язвенным колитом с высокой коморбидностью.

**В главе 5** представлены обоснования о целесообразности и рациональности включения в программы реабилитации «мягкой» иммунотерапии вне зависимости от особенностей течения заболевания. Достоверно выше были показатели CD3, CD4, CD8 при медленно прогрессирующем язвенном колите, которые характеризуют активность иммунитета и прогнозируют возможность достижения длительной и стойкой ремиссии.

**В главе 6** обсуждаются результаты исследования, подведены его итоги, проведена интерпретация и анализ основных положений диссертации, на основании которых сделаны адекватные выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертационного исследования обоснованы и вытекают из итогов проведенных исследований. Автору удалось грамотно представить основные итоги проделанной работы. Практические рекомендации подтверждают высокую практическую ценность настоящей научной работы, содержат необходимые сведения для внедрения выводов диссертации в практику.

**Замечания по диссертационной работе.** Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, но, вместе с тем, положительно оценивая диссертационное исследование, считаю целесообразным задать диссертанту несколько уточняющих вопросов:

1. Наблюдается ли прирост заболеваемости язвенным колитом в Удмуртской Республике за последние 10 лет? Если «да», то на основании каких причин, по Вашему мнению.

2. Имелись ли случаи летальных исходов при лечении пациентов и с чем они были связаны?

## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Негановой Ольги Андреевны на тему: «Оптимизация комплексной диагностики, лечения и реабилитации больных с язвенным колитом в Удмуртской Республике», представляет законченное научное исследование, которое по своей научной новизне, актуальности, практической значимости, объему выполненных исследований, методическому подходу полностью соответствует требованиям раздела 3 п.31, 34 «Порядка присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

### Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой госпитальной терапии

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

доктор медицинских наук, профессор

25.10.2022 г.



Личную подпись

Моисина Л.М.

Моисина Л.М. заверяю:  
Учёный секретарь учёного совета  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Национальный исследовательский  
мордовский государственный  
университет им. Н.П. Огарёва»

Моисина Л.М.

### Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва».

Адрес: ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск, Республика Мордовия, 430005.

Тел. // Факс: +7 (8342) 243732, +7 (8342) 472913//+7 (8342) 472913

Сайт: <https://mrsu.ru/ru/university/>