

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой госпитальной терапии и кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации России Хлыновой Ольги Витальевны на диссертационную работу Кучеровой Надежды Юрьевны на тему: «Особенности липидного профиля и артериальной ригидности у пациентов с язвенным колитом молодого и среднего возраста», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в объединенный диссертационный совет 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы диссертационной работы Кучеровой Н.Ю. неоспорима. Кардиоваскулярная патология с ее острыми и хроническими формами в настоящее время является одной из главных причин заболеваемости и смертности в мире. При этом именно липидассоциированные заболевания (ИБС, атеросклероз, ЦВБ, НАЖБП и пр.) представляют особую медико-социальную проблему для экономики регионов, системы здравоохранения и здоровья населения, включая лиц трудоспособного возраста.

Неуклонный рост популяции пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) различного возраста в мире и в Российской Федерации, в частности, вызывает особый интерес к изучению эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кардиоваскулярных рисков среди данной когорты пациентов. При этом уже доказана более высокая частота развития атеротромботических сосудистых заболеваний (ИБС, ОИМ, ишемический инсульт) у пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией. Но, по данным европейских и российских исследований, у пациентов с ВЗК, а при язвенном колите (ЯК) это было давно отмечено, имеют место особые изменения в липидном профиле, отличные от лиц с классическими липидассоцииро-

ванными патологическими состояниями.

Немногочисленность научных работ не позволяет в настоящее время определить подходы по стратификации сердечно-сосудистых рисков (ССР) у лиц с ВЗК, и при ЯК в частности. Более того, до сих пор не представляется возможным обосновать необходимость проведения и меры первичной профилактики липидассоциированной патологии с учетом возраста пациента, тяжести и распространенности аутоиммунного заболевания и наличия или отсутствия традиционных факторов ССР.

Разработанные на данный момент шкалы оценки риска СС осложнений (ССО), не учитывают особенности иммуноопосредованного воспаления в толстой кишке, хотя оно значимо меняет оценку прогноза СС событий у данной когорты пациентов. Кроме того, по данным литературы не обнаружены работы, оценивающие структурно-функциональное состояние артериальной стенки у пациентов с ЯК с помощью определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI.

Всем выделенным актуальным и в тоже время малоизученным проблемам и посвящена диссертационная работа Кучеровой Н.Ю., а полученные в рамках данного исследования результаты могут стать предпосылкой к расширению диагностических и терапевтических возможностей у пациентов с ЯК молодого и среднего возраста с целью профилактики развития ССО, ассоциированных с хроническим иммуноопосредованным воспалением.

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

Обоснованность и достоверность полученных в ходе исследования результатов также не вызывает сомнений. Диссертация представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями.

Для достижения поставленной цели были грамотно сформулированы задачи диссертационного исследования, решение которых было обеспечено адекватным выбором диагностических методов и достаточной по объему выборкой (311 человек, из них 151 пациент с ЯК и 160 человек контрольной группы).

Диссертантом был проанализирован широкий спектр общеклинических лабораторных и инструментальных методов исследования (сбор и анализ жалоб, анамнез заболевания, объективный осмотр, общий и биохимический анализы крови, липидограмма, протеинограмма, иммунограмма, коагулограмма, уровень электролитов, сывороточного железа, ферритина, С-реактивного белка в сыворотке крови, фекального кальпротектина; протоколы колоноскопии и объемной сфигмографии). Полученные результаты подтверждены методами статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для пациентов с ЯК молодого и среднего возраста характерен «особый» тип дислипидемии: более низкие показатели (по сравнению с лицами без ЯК, сопоставимых по полу и возрасту) проатерогенных фракций липопротеидов (ОХС, ХС ЛПНП, ХС-не ЛПВП). При этом могут быть повышены значения триглицеридов (ТГ) и индекса атерогенности (ИА). Более того, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС- ЛПВП) для пациентов с ЯК молодого и среднего возраста можно рассматривать не только как фактор ССР, но и как маркер тяжести течения иммунного воспаления в толстой кишке.

Впервые на основании оценки показателей индекса САVI у пациентов с ЯК показано, что риск ССО имеется у пациентов любого возраста, вне зависи-

мости от классических факторов риска ССЗ и напрямую связан с активностью иммунного кишечного воспаления.

Автором была продемонстрирована прямая корреляция степени ригидности артериальной стенки (по индексу CAVI) с продолжительностью течения ЯК, возрастом дебюта заболевания, особенностями клинико-эндоскопической активности ЯК и предшествующей терапии, особенно суммарной дозой и длительностью проведения терапии глюкокортикоидами. В ходе проведенного исследования также были установлены наиболее значимые критерии прогноза увеличения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI у пациентов с ЯК молодого и среднего возраста: стаж заболевания 4,5 года и более, возраст дебюта заболевания до 37 лет, 3 и более госпитализации по поводу атак ЯК за последние 3 года.

Практическая значимость работы

Работа, безусловно, имеет практическую и профилактическую направленность. Доказано, что пациентам с ЯК, не вошедшим в категорию высокого риска по данным шкалы SCORE 2, необходим контроль липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП). Причем даже при отсутствии повышения изучаемых величин выше целевых значений, им необходимо проводить скрининг наиболее значимых клинических факторов риска развития атеротромботических ССЗ.

Автором предложены наиболее информативные, прогностически значимые и удобные для применения в клинической практике критерии потенциально высокого ССР у пациентов с ЯК молодого и среднего возраста: возраст дебюта заболевания, стаж заболевания и количество госпитализаций по поводу атак ЯК за последние 3 года. Данные критерии были использованы для разработки компьютерной программы (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор комплексной оценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с язвенным колитом» № 2025661296 от

5 мая 2025 года). Программа позволяет выявить среди пациентов с ЯК молодого и среднего возраста тех, кто имеет потенциально высокий ССР и должен быть подвергнут оптимизации терапии и мониторингу ССО. Программа является абсолютно воспроизводимой и может быть востребованной на любом этапе (уровне) оказания медицинской помощи пациентам с ЯК.

Результаты и выводы диссертации также могут быть использованы в практическом здравоохранении в отделениях терапии и гастроэнтерологии медицинских организаций городского, областного и федерального уровней, в том числе в образовательном процессе при преподавании терапевтических дисциплин в медицинских высших учебных заведениях.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану и включает: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов работы, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический список, который содержит 261 наименование, из них 74 – отечественных и 97 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 47 таблицами и 50 рисунками. Объем диссертации достаточный и составляет 170 страниц машинописного текста.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, четко сформулирована цель, представлены задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Резюмируя приведенные данные, автор подчеркивает, что несмотря на достаточное количество исследований, характеризующих современное состояние вопроса по ССР в популяции, характеристику значимости профилактики ССЗ среди лиц разного возраста, с разным состоянием здоровья, различными хроническими неинфекционными заболеваниями, включая им-

мунновоспалительные, остаются вопросы об особенностях патогенетических связей, а значит мерах профилактики, раннего скрининга и терапии при данной ассоциации: ВЗК (ЯК) и кардиоваскулярная патология.

Однако, данная глава, на мой взгляд, несколько перегружена информацией и достаточно объемная (35 страниц машинописного текста). Хотя, в какой-то степени, это можно расценить как желание автора дать полную и глубокую характеристику изучаемой темы.

Глава «Материалы и методы» содержит общее представление групп исследования, комментарии по дизайну, критерии включения и невключения и описание диагностических методов, использованных в работе. В целом, для реализации поставленных цели и задач исследования, автором применен комплексный методологический подход. Также описаны использованные в работе статистические методы и программные средства обработки данных. Из текста диссертации не очень ясным остался момент о необходимости проведения 1 этапа работы, названного ретроспективно-проспективным, при этом в самой работе информации по этому этапу не представлено. Также не указана степень репрезентативности использованной выборки (величина мощности исследования).

Результаты собственных исследований представлены в 3-ей главе и представляют детальное описание полученных автором собственных данных, выявленных взаимосвязей и тенденций. Подробно представлена сравнительная клинико-лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ЯК, результаты анализа липидного спектра, выраженности артериальной ригидности на основе измерения сердечно-лодыжечного индекса САVI и ее связи с клинико-эндоскопическими особенностями течения ЯК у пациентов молодого и среднего возраста. Приведены данные по корреляции показателей индекса САVI с предшествующей терапией ЯК, подробно описаны данные анализа дискриминационной способности анамнестических данных при оценке выраженности артериальной ригидности, а также созданных с их участием прогностических моделей, на базе которых проводилась разработка

программы ЭВМ. Следует заметить, глава несколько перенасыщена графиками и мини-таблицами, что затрудняет анализ представленной информации.

В главе «Обсуждение результатов исследования» обобщаются и интерпретируются основные результаты диссертационной работы. При этом хотелось бы получить более детальное и именно сравнительное обсуждение полученных уникальных собственных данных и их трактовку при сопоставлении с уже имеющимися публикациями по данной теме в контексте общепризнанных и новых достижений по липидологии, СС рискам, вкладу ВЗК (и в частности ЯК) в прогрессирование повреждения сосудистой стенки у лиц молодого и среднего возраста. В итоге, на мой взгляд, эта глава стала небольшим продолжением обзора литературы.

Выводы, практические рекомендации и обозначенные перспективы дальнейшей разработки темы – аргументированы, обоснованы и являются результатами проведенного научно-квалификационного исследования.

В целом, в результате прочтения и анализа диссертационной работы, формируется заключение о её целостности и завершенности. Материал диссертационного труда изложен последовательно, понятно и хорошо воспринимается при чтении.

Автореферат полностью отражает основные научные положения и результаты, полученные автором, написан грамотным научным языком, наполнен достаточным количеством наглядных иллюстраций и таблиц.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством работы является комплексный подход в углубленном изучении состоянии сосудистой системы и липидного профиля у пациентов с ЯК молодого и среднего возраста. При этом автор расширил представление о иммунновоспалительном заболевании, ЯК, как патологии риска сердечно-сосудистых событий с учетом особенностей дебюта ЯК, стажа болезни, выра-

женности активности и протяженности поражения толстой кишки, а также применения базисной патогенетической терапии. Важным является и профилактическая направленность работы – авторский подход в выделении особой группы пациентов с ЯК как кандидатов на ССЗ, не всегда имеющих при этом традиционные факторы ССР.

Работу отличает воспроизводимость полученных результатов о чем свидетельствуют акты внедрения и полнота обсуждения в виде публикаций (11 работ, а том числе 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени и 3 статьи в журналах, входящих в международную базу Scopus), а также представление материалов на научных форумах различного уровня. Также получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор комплексной оценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЯК».

В качестве пожеланий, были представлены замечания при обсуждении текста диссертации. Также работа во многом была бы более выигрышной, если бы в тексте были клинические примеры и промежуточные резюме, которые продемонстрировали бы достоинства автора, как практикующего специалиста, способного сопоставлять данные научной гипотезы (прогностических шкал, регрессионных моделей) с результатами обследования конкретного тематического пациента.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Почему в качестве модели пациента с некардиологической патологией, но с ССР, были выбраны именно пациенты с ЯК, а не с болезнью Крона, имеющие, как правило, более выраженное системное воспаление и внекишечные синдромы?
2. Как с патогенетической точки зрения, Вы можете объяснить, что при ЯК формируется особый вид дислипидемии: при относительно низких в пределах референсных значений показателях ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП

наблюдается повышение уровня триглицеридов и индекса атерогенности? И в данной ситуации есть ли показания для медикаментозной или немедикаментозной коррекции выявленных нарушений?

3. Вами были получены уникальные данные, характеризующие ригидность и «сосудистый возраст» артериальной стенки у пациентов с ЯК. Но как Вы можете объяснить факт, что уже в дебюте ЯК у относительно молодых пациентов индекс САVI был повышен, более того Вы не включали в исследование курящих пациентов?

Высказанные замечания и вопросы не уменьшают значимость и ценность диссертационной работы, а лишь подчеркивают интерес к ее результатам.

Заключение

Диссертация Кучеровой Надежды Юрьевны на тему «Особенности липидного профиля и артериальной ригидности у пациентов с язвенным колитом молодого и среднего возраста», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Тарасовой Ларисы Владимировны является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне. Диссертационная работа содержит решение актуальной научной задачи: разработка критериев и способа выявления пациентов потенциально высокого риска развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий среди пациентов с ЯК молодого и среднего возраста с целью ранней оптимизации терапии и мониторинга ССО как на амбулаторном, так и на стационарном этапе оказания медицинской помощи, имеющей существенное значение для специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму выполненных исследований диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановления Правительства Российской Феде-

рации №1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18.Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (научная специальность 14.01.05 - Кардиология)



Хлынова Ольга Витальевна

«10» сентября 2025г.

Подпись д.м.н., профессора Хлыновой О.В. заверяю:

Начальник отдела кадров



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26. Тел.: +7(342) 217-21-20
E-mail: psmu@psma.ru