



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
(УлГУ)**

Л. Толстого ул., д. 42, г. Ульяновск, 432017
тел.: (8422) 41-07-68, факс: (8422) 41-20-88
e-mail: contact@ulsu.ru, www.ulsu.ru
ОКПО 12562696, ОГРН 1027301162965
ИНН/КПП 7303017581/732501001

15.11.2016 № 5183/02-18-06

На № _____ от _____

«Утверждаю»

Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования

«Ульяновский государственный
университет»

д.ф.м.н., профессор

Б.М. Костишко

«15» _____ 2016 года.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Степиной Екатерины Александровны «Клинико-лабораторные показатели функции эндотелия и их диагностическая значимость при воспалительных заболеваниях кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы исследования.

Актуальность выбранного направления бесспорна. Воспалительные заболевания кишечника – язвенный колит и болезнь Крона, отнесенные к группе «неинфекционного энтерита и колита», характеризуются отсутствием этиологии, деструктивными неспецифическими иммунологическими воспалительными процессами стенки кишки аутоиммунной природы, кишечными и экстракишечными проявлениями, неблагоприятным течением и прогнозом. При них имеют место длительная и стойкая утрата трудоспособности, высокие показатели инвалидизации и смертности. Кроме того, актуальность проблемы воспалительных заболеваний кишечника обусловлена и повсеместным неуклонным ростом числа случаев язвенного

колита и болезни Крона, который регистрируется с 50-х годов XX века, наиболее часто встречаемых в промышленно развитых странах, среди населения крупных промышленных городов и, особенно, среди лиц молодого трудоспособного возраста.

Генез развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) сложен и многогранен, обусловлен взаимодействиями различными факторами – генетическими, иммунологическими, внешней среды, расстройствами микробиоты кишечника. Аутоиммунный процесс - поражение кишечника и многих внутренних органов развивается под воздействием внутренних и внешних факторов при иммуногенетических маркерах – предикторах и иммунопротекторах (АГ ГКГ системы HLA) формирования язвенного колита и болезни Крона. В патогенезе ВЗК имеют место многофакторность развития неспецифического иммунологически воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которая обусловлена участием противотолстокишечных аутоантител, дисбалансом - адаптивных гормонов, про- и контрвоспалительных цитокинов, нейропептидов, системы ПОЛ и АОЗ, а также качественными и количественными изменениями состава кишечной микрофлоры, ведущих к усилению воспалительных реакций, нарушениям микроциркуляции, трофики тканей кишечника. Проведенные ранее клинические исследования позволили установить роль сосудистых нарушений в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, проявляющихся снижением перфузии со склонностью к гиперкоагуляции и усилению ангиогенеза. Однако на сегодняшний день до конца не ясны причины возникновения и механизмы воспаления при ВЗК и наименее изучены микроциркуляторые расстройства в патогенезе язвенного колита и болезни Крона.

Интересен и не до конца выяснен вопрос о роли сосудистого эндотелия, играющего важную роль в процессах воспаления (синтез и выделение ряда биологически активных веществ, в первую очередь оксида

азота) и ремоделирования сосудистой стенки в становлении и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника.

Существует мнение, что эндотелиальные структуры слизистой оболочки кишечника могут быть основой для развития иммуновоспалительных реакций при ВЗК, так как эндотелий регулирует антикоагулянтные, фибринолитические и антитромботические механизмы. При дисфункции эпителия имеют место, в том числе, воспаление и оксидативный стресс.

Многочисленными работами определено клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в развитии и/или прогрессировании многих заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистой патологии, коррекция которой необходима не только для выявления патологии, но и для ее лечения, ведения и реабилитации пациентов.

Немногочисленные исследования, посвященные изучению роли эндотелийзависимых механизмов в генезе ВЗК по установлению связи маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1) не позволяют сформировать единого мнения по данному вопросу. Публикуемые исследования по данному направлению посвящены также изучению диагностической значимости показателей эндотелиальной дисфункции с учетом фенотипических вариантов заболеваний.

Таким образом, интерес к данной проблеме обоснован, своевременен и актуален, особенно с перспективами смены парадигмы лечения ВЗК путем применения генно-инженерных биологических препаратов, или антицитокиновой терапии.

В этой связи, определение маркеров эндотелиальной дисфункции – неадекватного образования в эндотелии различных биологически активных веществ, является новым решением клинико-патогенетических, а возможно еще лечебных и прогностических аспектов язвенного колита и болезни Крона

Выше сказанное определяет актуальность выбранного направления в проведенной диссертационной работе Степиной Екатерины Александровны,

посвященной определению диагностической и прогностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции при воспалительных заболеваниях кишечника.

Полученные диссертантом новые данные открывают перспективу проведения дальнейших научных исследований. Создана предпосылка для решения научных и практических задач по изучению роли системы эндотелиальной дисфункции при других аутоиммунных заболеваниях органов пищеварения с целью улучшения диагностики, оценки активности патологических процессов, фармакотерапии, определения краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных прогнозов их течения.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 115030310059.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертационной работе Степиной Е.А. проведена комплексная оценка лабораторных характеристик функционального состояния сосудистого эндотелия у больных воспалительными заболеваниями кишечника.

При проведении комплексного исследования установлена значимость лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции – васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ), десквамированных эпителиоцитов (ДЭЦ) и микроальбуминурии (МАУ) при оценке тяжести и прогноза

язвенного колита и болезни Крона. Выявлены новые данные о диагностической ценности таких маркеров дисфункции эндотелия как васкуло-эндотелиальный фактор роста, десквамированные эндотелиоциты, микроальбуминурия в оценке степени тяжести воспаления, позволившие дополнить и расширить как диагностические критерии для болезни Крона и для язвенного колита, так и определить дополнительные критерии для их диагностической значимости с учетом клинико-эндоскопического варианта болезней. Показано, что васкуло-эндотелиальный фактор и десквамированные эндотелиоциты обладают наибольшей предикторной ценностью для язвенного колита, а величина микроальбуминурии – для болезни Крона.

Кроме общепринятых диагностических критериев диагностики данных заболеваний определялись маркеры воспаления (СОЭ, СРБ, фибриноген, α_1 - и α_2 -глобулины) и провоспалительный цитокин - ФНО- α .

Убедительно показано значение не только системного воспаления, но и эндотелиальной дисфункции в оценке тяжести обострений при воспалительных заболеваниях кишечника, показана коррелятивная взаимосвязь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и эндоскопической активностью патологического процесса в кишечнике. В ходе диссертационного исследования доказано существование взаимосвязей между функциональным состоянием сосудистого эндотелия и показателями системного воспаления.

Диссертантом впервые разработаны прогностические математические модели - критерии оценки обострений – атак и собственно тяжести болезни Крона и язвенного колита, включающие в себя совокупность показателей эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, обладающие высокой точностью, чувствительностью и специфичностью.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Диссертационная работа выполнена на достаточном числе наблюдений - 65 больных воспалительными заболеваниями кишечника, из которых 20 – с болезнью Крона и 45 – с язвенным колитом, верифицированных с помощью современных и адекватных методов обследования. Методами сплошной выборки и «случай-контроль» с соблюдением Международных и Национальных норм и правил биомедицинских исследований и этики проведения проведено 3-х летнее одномоментное, когортное, рандомизированное диссертационное исследование.

Представленная диссертация содержит все традиционные разделы. Она состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Дизайн исследования, объем наблюдений. Материалы и методы исследования», 2-х глав результатов собственных исследований (главы 3 и 4), «Обсуждения результатов исследования», выводов и практических рекомендаций, раздела «Перспективы дальнейшей разработки темы», а также списка используемой литературы, включающего в себя 207 источников (78 отечественных, 129 иностранных), датированных в 2/3 (74,9 %) случаев последним десятилетием. Работа иллюстрирована достаточным числом рисунков (27) и таблиц (35), клиническими примерами, логично связанных с текстом диссертационной работы.

Цели и задачи (их 4) соответствуют названию диссертационной работы, адекватны теме исследования, а выводы – их 5, цели и задачам.

Методическое обеспечение работы построено на современных, доступных и актуальных способах диагностики заболеваний, использованием методов иммуноферментного анализа васкуло-эндотелиального фактора, фактора некроза опухоли - альфа, метода Hladovec для определения количества десквамированных эндотелиоцитов, и тест-полосок Micral-Test

для исследования уровня микроальбуминурии, а также современных адекватных цели и задачам методов статистической обработки.

Для решения цели и задач диссертационного исследования применялись разработанные автором оригинальные методики – «Способ диагностики тяжести атаки у пациентов с язвенным колитом» (Приоритетная справка на изобретение. Регистрационный № 2015145919 от 26.10.15) и «Способ диагностики тяжести атаки у пациентов с болезнью Крона» (Приоритетная справка на изобретение. Регистрационный № 2015145965 от 26.10.15)

Все выше сказанное позволило провести комплексный анализ функционального состояния сосудистого эндотелия, разработать диагностические и прогностические ранжированные модели оценки тяжести и атак язвенного колита и болезни Крона, расширить представления о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника и дополнить диагностические возможности практического здравоохранения при данных заболеваниях.

Выбранные методы исследования и статистической обработки данных позволяют решать задачи, поставленные автором. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и логичны.

В автореферате отражены все основные положения диссертации, он отражает сущность проведенной работы. По теме работы опубликовано 12 печатных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты проведенного диссертационного исследования имеют непосредственное отношение к практической медицине. Автор продемонстрировала, что, благодаря комплексному подходу в оценке функционального состояния сосудистого эндотелия и системного воспаления у больных воспалительными заболеваниями кишечника возможна

своевременная диагностика степени тяжести атаки заболевания, что позволяет в ранние сроки установить тяжесть атаки и выбрать наиболее рациональную схему базисной терапии. Также была определена диагностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции в отношении развития тяжелых, распространенных форм с наличием системных проявлений и осложнений заболевания.

Выполненная диссертация имеет важное научное и практическое значение. В ней решены актуальные научные задачи клиники внутренних болезней – изучение: патогенеза заболеваний желудочно-кишечного тракта; патофизиологических проявлений патологии с использованием клинических лабораторных методов исследований; совершенствование диагностики болезней внутренних органов с целью профилактики их обострения, а именно изучено состояние эндотелия у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и определена диагностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции в степени тяжести, течении и прогрессировании язвенного колита и болезни Крона.

Проведенная диссертационная работа создает предпосылки и основу для дальнейших, более углубленных исследований в выбранном направлении.

Обоснованным с научной и практической точек зрения является изучение маркеров эндотелиальной дисфункции не только как клинико-патогенетических и прогностических маркеров воспалительных заболеваний кишечника, но их значимости для решения вопросов о старте и оценки эффективности проводимой фармакотерапии - антицитокиновой и иммуносупрессивной. Выявленные факты создают предпосылки для выяснения роли и значимости всех аспектов эндотелиальной дисфункции при иной аутоиммунной патологии органов пищеварения и патологии, характеризующейся системными проявлениями, например при хроническом вирусном гепатите.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования могут применяться в практической деятельности врачей различного профиля – врачей общей практики, семейных врачей, терапевтов, гастроэнтерологов, колопроктологов, врачей-лаборантов и использоваться при обучении в медицинских ВУЗах на до- и последипломном уровнях медицинского образования.

Полученные автором результаты диссертационного исследования достаточно полно обсуждены на научных конференциях различного ранга и в открытой печати – в 5-ти статьях из списка ВАК. Работа защищена двумя патентами на изобретение.

К настоящему моменту результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» и ООО «Медицинский центр «Доверие» (г. Пермь), в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Замечания и вопросы.

Диссертационная работа написана хорошим доступным языком, полностью соответствует требованиям к оформлению диссертационных работ. Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

Мне не совсем понятно оформление 2-й главы – можно было просто написать «Материалы и методы исследования», а у Вас же – «Дизайн исследования, объем наблюдений. Материалы и методы исследования». В данной главе представлены лишь референтные коридоры величины лабораторных данных – таблицы 5, 6, 7, а хотелось бы иметь среднестатистические параметры здоровых доноров.

В клинической характеристике больных, включенных в диссертационное исследование я не нашла данных о социальном статусе больных, ни данных о продолжительности течения язвенного колита и болезни Крона, ни указаний на предшествующую и текущую терапию – сколько из них получали глюкокортикоиды, цитостатики и были ли включены лица, получающие высокотехнологичную медицинскую помощь – антицитокиновую - анти-ФНО-терапию - ремикейд, симзию, хумиру и т.д.? Кроме того, вы рассчитываете процентные соотношения в группах менее 21 числа наблюдений. Здесь желательно применение статистических приемов для малых выборок наблюдений.

В выводах хотелось бы иметь цифровые значения, в практических рекомендациях – кроме рекомендаций расширения диагностического протокола желательны градации, выявленные Вами при построении математических моделей с четкими рекомендациями для практических врачей – как оценивать результаты и какие предпринимать лечебно-диагностические шаги для конкретного больного. Перспективы дальнейших научных исследований я оформила бы гораздо шире.

Все сделанные замечания никоим образом не умаляют достоинства работы и не снижают ее научной, теоретической и практической ценности.

К диссертанту возникли вопросы, требующие уточнения.

1. Продолжительность течения по анамнезу язвенного колита и болезни Крона и предшествующая терапия заболеваний среди больных ВЗК, включенных в диссертационное исследование?
2. Каково значение выявленных Вами фактов эндотелиальной дисфункции для понимания патогенеза язвенного колита и болезни Крона?
3. Какова эпидемиологическая ситуация по воспалительным заболеваниям кишечника в Вашем регионе? Существует ли у Вас регистр больных язвенным колитом и болезнью Крона?

4. Каково практическое применение построенной Вами регрессионной модели? Можно ли дать четкие указания по конкретным цифрам о наличии обострения с целью госпитализации пациентов, оценке эффективности проводимой терапии и, наконец, о смене лечения?
5. Полученные Вами убедительные факты предполагают расширение протоколов ведения больных язвенным колитом и болезнью Крона. В этой связи считаю целесообразным рекомендовать включение методов оценки маркеров эндотелиальной дисфункции в протоколы ведения больных с воспалительными заболеваниями кишечника – в стандарты и Национальные клинические рекомендации. А какова цена примененных Вами лабораторных методик?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Степиной Екатерины Александровны на тему: «Клинико-лабораторные показатели функции эндотелия и их диагностическая значимость при воспалительных заболеваниях кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое значение и решающей актуальную научную задачу внутренних болезней – изучение состояния эндотелия у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и определение диагностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции при данных заболеваниях.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему, значению для теоретической и практической медицины полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а

ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 3 от 28.10.2016 года).

Присутствовало 7 человек.

Результаты голосования: за - 7, против - нет, воздержались - нет.

Профессор кафедры
факультетской терапии
медицинского факультета
ФГБОУ ВО
«Ульяновский государственный
университет», д.м.н.

Ольга Леонидовна Арямкина

Подпись д.м.н., профессора Арямкиной О.Л. заверяю



Почтовый адрес: 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, дом 42

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Телефон/факс: +7 (842 2) 41-20-88; 41-29-97; 41-15-92

Адрес электронной почты: contact@ulsu.ru; cagkaf@mail.ru;
AOL56@yandex.ru

Сайт учреждения: www.ulsu.ru