

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Князева Олега Владимировича, на диссертацию Трапезниковой Алены Андреевны на тему:

«Особенности гемостаза и состояния печени у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационная работа Трапезниковой Алены Андреевны посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии – коморбидному течению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в частности болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК), и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Как справедливо отмечает автор, эпидемиология ВЗК демонстрирует устойчивый рост заболеваемости во всём мире, включая Российскую Федерацию, где ежегодный прирост в ряде регионов достигает 5–20 на 100 тыс. населения, что в 6 раз превышает показатели последних 40 лет. При этом заболеваемость ЯК в РФ составляет 4,1, а БК – 0,8 на 100 тыс. населения.

Кроме того, автор убедительно обосновывает, что сочетанное течение ВЗК и НАЖБП ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых событий и тромботических осложнений (общий риск тромбозов при ВЗК составляет 1–8 %, что в 3 раза выше популяционного). При этом патогенетические механизмы (дисфункция эндотелия, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция, повышение уровня PAI-1 и фибриногена) остаются недостаточно изученными, а алгоритмы ведения таких пациентов отсутствуют.

Всем выделенным актуальным и в то же время малоизученным проблемам и посвящена диссертационная работа Трапезниковой А.А.

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

Обоснованность и достоверность полученных в ходе исследования результатов не вызывает сомнений, что базируется на адекватно поставленных задачах, достаточном объеме наблюдений, применении современных методов клинического осмотра, инструментальной и лабораторной диагностики, использования адекватных методов статистического анализа.

Целью диссертационного исследования являлось представление особенности гемостаза и состояния печени у пациентов с ВЗК и НАЖБП при

их изолированном и сочетанном течении, определив при этом дополнительные к традиционным факторы тяжести заболеваний.

В рамках реализации поставленной цели диссертантом было проведено исследование, включающее клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов с верифицированными ВЗК, НАЖБП, а также с сочетанной патологией (ВЗК + НАЖБП) и дистанционный мониторинг сосудистых событий у пациентов из указанных групп сравнения с использованием региональной информационной системы «Промед» (Пермский край) в период 2023–2025 гг.

Дизайн работы соответствовал типу: простое открытое сравнительное исследование, которому предшествовал ретроспективный этап, посвящённый анализу встречаемости сочетанного течения ВЗК и НАЖБП в Пермском крае.

В диссертационном исследовании А.А. Трапезниковой представлен развернутый алгоритм обследования пациентов, который заслуживает отдельного методологического анализа. Указанный алгоритм включал: сбор клиничко-anamnestических данных; верификацию диагнозов язвенного колита (ЯК), болезни Крона (БК) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Помимо стандартных подходов, автором был применен расширенный спектр лабораторных методов, направленных на оценку различных звеньев системы гемостаза. У пациентов с НАЖБП дополнительно оценивались биохимический профиль печеночных показателей и липидного спектра, степень стеатоза, а также вероятность фиброза.

Кроме того, всем пациентам и участникам контрольной группы проводилось генетическое исследование полиморфизмов трех генов, имеющих ключевое патогенетическое значение для ВЗК и НАЖБП: PAI-1, VEGFA и IL-6.

Все это в последующем нашло отражение в основных предлагаемых положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

Результаты исследования, полученные автором, проанализированы в полной мере и представлены в работе последовательно. Диссертация характеризуется внутренней логикой. Основные научные положения, выносимые на защиту, ориентированы на раскрытие содержания выполненной диссертационной работы, полностью отражая выполнение поставленных задач. Выводы и практические рекомендации изложены убедительно и логично вытекают из полученных результатов.

В целом работу характеризует квалифицированное обсуждение полученных результатов, свидетельствующее о глубоком понимании изучаемой проблемы и владении полученным материалом.

## **Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Проведенная работа была обеспечена широким арсеналом средств современного клинического, лабораторно-инструментального обследований и статистического анализа. Полученные новые данные критически интерпретированы с учетом последних результатов отечественных и зарубежных исследований по теме работы, обсуждены и обработаны адекватными статистическими методами. В представленном дизайне отражены все этапы проведенного исследования.

Новизна диссертационной работы Трапезниковой А.А., прежде всего, заключается в том, что впервые представлена объективная характеристика пациентов с ВЗК в период атаки заболевания и в сочетании с НАЖБП как коморбидности с рядом составляющих: дисфункция эндотелия, провоспалительная активность, метаболические проатерогенные нарушения, генетические полиморфизмы кандидатов тромбофилии, воспаления и эндотелиальная дисфункция.

В случае ассоциированного течения заболеваний были выявлены дополнительные факторы риска тяжести атаки ВЗК: повышенные уровни гомоцистеина, РАI-1, ВЭФ и АЛТ, тогда как степень фиброза печени в случае НАЖБП+ВЗК дополнительно ассоциирована с возрастом пациента, стажем ВЗК, распространенностью поражения кишечника, величиной РАI-1 и ВЭФ. С помощью множественного регрессионного анализа были созданы предикторные модели для оценки тяжести атаки ВЗК и вероятности развития фиброза печени у пациентов с изолированным течением ВЗК и НАЖБП, а также при их ассоциации с учетом показателей гемостаза и структурно-функционального состояния печени.

### **Оценка научной новизны и практической значимости**

Диссертационное исследование, выполненное А.А. Трапезниковой, обладает несомненной научной и практической значимостью, поскольку в нем впервые комплексно охарактеризованы особенности системы гемостаза у пациентов с ВЗК и НАЖБП, а также установлены закономерности их ассоциативного течения.

Автором убедительно продемонстрировано, что наряду с традиционными диагностическими подходами применение разработанных математических моделей позволяет осуществлять эффективную оценку тяжести атаки ВЗК и определять вероятность наличия фиброза печени при НАЖБП на основании анализа ряда показателей гемостаза и функциональной активности печени.

Практическая ценность рецензируемой работы не вызывает сомнений. Полученные результаты могут быть непосредственно использованы в деятельности практического здравоохранения, в частности — при оказании медицинской помощи пациентам с ВЗК и НАЖБП как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах. При этом разработанные подходы применимы как при мононозологических формах указанных заболеваний, так и в случаях их сочетанного течения.

Следует особо отметить, что пациенты с ассоциированным течением ВЗК и НАЖБП составляют группу повышенного тромбогенного риска. Данное обстоятельство обуславливает необходимость превентивного обследования указанной когорты лиц с целью уточнения фонового состояния звеньев системы гемостаза — в первую очередь сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического — до инициации противовоспалительной и иммунокорригирующей терапии. Такой подход позволяет своевременно выявлять и корригировать имеющиеся нарушения гемостаза.

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

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главам, посвященным результатам собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 185 наименования работ, из которых – 70 отечественных и 115 иностранных источников. Иллюстративный материал включает 32 таблицы и 20 рисунков. Объем диссертации достаточный и составляет 128 страниц компьютерного 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, Особенности таких патогенетических механизмов, как состояние гиперкоагуляции, дисфункция эндотелия, высокий уровень медиаторов

воспаления при ВЗК и НАЖБП, позволяют рассматривать их сочетанное течение как коморбидное состояние, требующее углубленного анализа вопросов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации.

Глава «Материалы и методы» содержит общую характеристику групп исследования. Диссертационную работу положительно характеризует рациональный дизайн, а также четко сформулированные критерии включения и невключения в исследование. Для реализации цели и задач исследования автором использован комплексный методологический подход. Описаны примененные в работе статистические методики программные средства обработки данных.

Результаты первого этапа собственных исследований представлены в 3-ей главе и представляют детальное описание полученных автором собственных данных, выявленных корреляций и тенденций. Подробно представлена сравнительная клиничко-лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ВЗК, НАЖБП, их ассоциацией.

Четвертая глава посвящена описанию математических моделей, каждая модель иллюстрирована клиническим случаем из клинической практики автора. Предикторные модели для оценки тяжести атаки ВЗК и вероятности развития фиброза печени рассчитаны с помощью статистически значимых предикторов.

В «Заключении» обобщаются и интерпретируются основные результаты исследования. При этом собственные данные и их трактовка сопоставляются с имеющимися публикациями по данной теме, полученные результаты квалифицированно обсуждены в контексте последних достижений смежных отечественных и зарубежных исследований.

Материал диссертационного труда изложен последовательно, понятно и хорошо воспринимается при чтении. Текст диссертации иллюстрирован достаточным количеством таблиц, содержащих статистически обработанные данные, и рисунков, в подглавах есть промежуточные резюме, облегчающие восприятие материала. Текст диссертации удачно дополнен клиническими примерами, которые продемонстрировали достоинства автора, как практикующего специалиста, способного составлять научные гипотезы выделять в результатах обследования конкретного пациента.

В целом, в результате прочтения и анализа диссертационной работы формируется заключение о её целостности и завершенности.

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 ее практическая направленность с выделением особенностей различных форм ВЗК и НАЖБП, предикторов развития фиброза и тяжести атаки у данной когорты пациентов, а также доступные для практического здравоохранения математические модели. Работу отличает воспроизводимость полученных результатов, о чем свидетельствуют акты внедрения и полнота обсуждения в виде публикаций (10 статей по теме диссертации – из них 3 работы в научных журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени).

В работе и в автореферате встречаются отдельные орфографические и стилистические неточности, которые не снижают общую оценку работы.

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В исследование не включались пациенты, получающие генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), а также лица с осложненными формами ВЗК и стероидозависимостью. В то же время именно эта категория больных представляет собой наиболее тяжелую и прогностически неблагоприятную группу с высокими рисками тромбофилических событий и прогрессирования патологии печени. Не ограничивает ли данный подход экстраполяцию полученных результатов на всю популяцию пациентов с ВЗК, особенно в условиях реальной клинической практики, где доля таких больных значительна?

2. В Вашей работе убедительно продемонстрировано наличие лабораторных признаков гиперкоагуляции и дисфункции эндотелия у пациентов с сочетанным течением ВЗК и НАЖБП, что позволяет говорить о повышенном тромбогенном риске в целом. Однако хотелось бы уточнить: позволяют ли полученные Вами данные дифференцированно судить о повышении риска именно венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), либо же выявленные сдвиги в равной степени могут способствовать и артериальным тромботическим событиям?

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

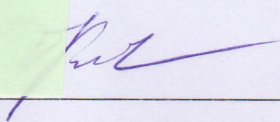
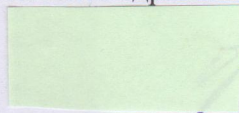
Таким образом, диссертационная работа Трапезниковой Алены Андреевны «Особенности гемостаза и состояния печени у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени», является научно-квалификационной работой, в

которой содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для медицины и, внутренних болезней в частности, а именно характеристика особенностей гемостаза и состояния печени у пациентов с ВЗК и НАЖБП при их изолированном и сочетанном течении, а также представление дополнительных к традиционным факторов тяжести заболеваний.

По актуальности решаемой научной проблемы представленного материала, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Трапезниковой А.А. соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции Постановления правительства Российской Федерации №415 от 18.03.2023 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.30. Гастроэнтерология и диетология),  
заведующий отделом патологии кишечника  
Государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения города Москвы  
«Московский клинический научно-практический центр  
имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения  
города Москвы»



Князев Олег Владимирович

Дата 24.04.2026.

Подпись д.м.н. Князева О.В. заверяю

Ученый секретарь  
ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ  
к.м.н.



Косачева Татьяна Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д.86 стр.6

Телефон: +7 (495) 304-30-35 (доб. 1414)

Факс: +7 (495) 304-30-35

E-mail: info@mknc.ru

Официальный сайт: <https://mknc.ru>