

ПИСЬМЕННЫЙ ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО РЕЦЕНЗЕНТА

на диссертационную работу Капасовой Айсулу Тлеугазыевны на тему «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК», представленную на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10102 - «Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</p> <p>2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);</p> <p>3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</p>	<p>Диссертационная работа выполнена в рамках Национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация» и соответствует следующим направлениям и задачам Национального проекта:</p> <p>Направление 1. Доступная и качественная медицинская помощь</p> <p>Задача 1. Обеспечение широкого охвата населения услугами здравоохранения</p>
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> /не раскрыта.	Диссертационное исследование имеет высокую научную значимость, поскольку является первым комплексным исследованием целиакии у

			<p>взрослых и детей в Республике Казахстан, охватывающим клинические, серологические, генетические и морфологические аспекты заболевания.</p> <p>Полученные данные существенно расширяют представления об эпидемиологии, клиническом полиморфизме и диагностических особенностях целиакии в условиях казахстанской популяции. Научную ценность представляет анализ уровня осведомлённости врачей а также перевод и адаптирование алгоритма диагностики, что формирует основу для дальнейших исследований и развития гастроэнтерологической науки в стране.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) высокий; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет. 	<p>Уровень самостоятельности диссертационного исследования оценивается как высокий. Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн, проведён сбор и статистический анализ данных, а также интерпретация полученных результатов. Все основные положения, выводы и практические рекомендации являются результатом самостоятельной научной работы.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована. 	<p>Актуальность темы диссертационного исследования обоснована и подтверждена анализом современных научных данных и клинической практики, а также наличием нерешённых вопросов диагностики целиакии в Республике Казахстан.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает. 	<p>Содержание диссертационной работы полностью отражает заявленную тему, логично раскрывая её основные аспекты.</p>

		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p>1) <u>соответствуют</u>;</p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>не соответствуют.</p>	<p>Поставленные цель и задачи исследования полностью соответствуют теме диссертации и направлены на её последовательное раскрытие.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) <u>полностью взаимосвязаны</u>;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Все разделы и положения диссертации логически и содержательно взаимосвязаны, обеспечивая целостность исследования.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <u>критический анализ есть</u>;</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;</p> <p>4) анализ отсутствует.</p>	<p>Предложенные автором новые подходы и адаптированный диагностический алгоритм обоснованы, сопровождаются критическим анализом и сопоставлением с существующими методами диагностики.</p> <p>Автор предлагает системный подход к работе с целиакией: пациентам из группы риска рекомендуется проводить дифференциальную диагностику для исключения заболевания, с использованием серологических и генетических тестов. При ведении пациентов важно учитывать не только кишечные проявления, но и возможные нарушения минерального обмена. Генотипирование HLA-DQ2 и -DQ8 может быть полезным для исключения целиакии при сомнительных гистологических данных. Кроме того, большинство врачей выразили потребность в повышении знаний о целиакии, особенно в диагностике и лечении, что подчеркивает необходимость разработки и внедрения образовательных программ для медицинских специалистов в Казахстане.</p>
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	<p>Научные результаты и положения, представленные в диссертационной работе,</p>

		<p>1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>являются полностью новыми, полученными автором впервые для условий Республики Казахстан. Это подтверждается: - разработанным с участием соискателя клиническим протоколом «Целиакия (глютеновая энтеропатия) у взрослых; - двумя свидетельствами о государственной регистрации прав на объекты авторского права: «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК» и «Определение мутации в генах HLA II класса DQ2, DQ8»; - актом внедрения результатов исследования: в Центр традиционной и народной медицины в виде лекции и семинарское занятия для врачей.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Соискателем сформулированы пять научно-обоснованных выводов, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования. Эти выводы, представленные в диссертационной работе Капасовой А.Т., обладают научной новизной, подчеркивая важность исследовательской работы и ее вклад в изучение целиакии.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Предложенные в работе диагностические и организационные решения являются полностью новыми и научно обоснованными, подтверждены результатами клинического и статистического анализа.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative</p>	<p>Все выводы и заключения в диссертации аргументированы, основаны на анализе рецензируемой литературы и не содержат элементов предположений.</p>

		research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий; 4) текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p>	<p>Первое положение диссертации - доказано в диссертационной работе и публикациях, нетривиальное, имеет новизну и широкий уровень применения: Выявлены клинические, серологические, генетические особенности течения целиакии и ассоциированных с ним заболеваний в детской и взрослой популяциях пациентов, которые следует принять во внимание при диагностике и контроле эффективности лечения пациентов с целиакией в разных возрастных группах.</p> <p>Второе положение диссертации - доказано в диссертационной работе и публикациях, нетривиальное, имеет новизну и широкий уровень применения: Комплексное исследование группы риска с оценкой общего анализа крови, функции печеночной ткани, показателей минерального обмена, серологических проб, гистоморфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки в комплексе и HLA - генотипирования является необходимыми методами дифференциальной диагностики энтеропатий.</p> <p>Третье положение диссертации - доказано в диссертационной работе и публикациях нетривиальное, имеет новизну и широкий уровень применения: Уровень знаний и осведомленности о целиакии среди практикующих врачей в Казахстане является недостаточным, что проявляется в низких</p>

		<p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>показателях правильных ответов на ключевые вопросы об этиологии, диагностике и лечении заболевания. Это свидетельствует о необходимости внедрения целевых образовательных программ и повышения квалификации медицинских специалистов для улучшения диагностики и ведения пациентов с целиакией.</p> <p>Четвертое положение диссертации - доказано в диссертационной работе и публикациях, нетривиальное, имеет новизну и широкий уровень применения: Необходимы дальнейшие исследования по изучению эпидемиологии целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену в Казахстане для выявления возможных социокультурных, популяционных и организационных предикторов, а также для оптимального внедрения программ по ранней диагностике и лечению данной патологии.</p> <p>Основные результаты исследования и положения диссертации доложены и обсуждены на республиканских и международных конференциях:</p> <p>–7-м международном конгрессе КАМЛД по лабораторной медицине. Актуальные вопросы целиакии. Разбор клинического случая: доклад (Алматы – 19-20 апреля 2019);</p> <p>–1-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Хронические воспалительные процессы кожи. Междисциплинарные проблемы». Кожные проявления целиакии. Клинический случай: доклад (15 апреля 2022);</p>
--	--	---	---

			<p>–1-й международной конференции Almaty Gastro "Заболевания органов пищеварения - междисциплинарные вопросы". Целиакия у взрослых в Казахстане - современное состояние проблемы (Алматы);</p> <p>–республиканской научно-практической конференции с международным участием, приуроченная 60-летию юбилею НАО «Медицинский университет Астана» и Международному Дню семейного врача «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи: современные тенденции, проблемы и пути их решения». Тактика диагностики и ведения пациентов с целиакией врачом общей практики: доклад (Астана, 2024 – 16-17 мая);</p> <p>–4-й международной конференции «Гастроэнтерология-2023». Распространенность и генетическая диагностика целиакии у детей в РК: доклад (Диплом I степени);</p> <p>–For actively attending the International Student Conference. “Fundamental and clinical aspects of orphan diseases” dedicated to the International Day of Rare Diseases, and 90-anniversary of Al-Farabi KazNU (February 29, 2024);</p> <p>–5-м международном гастроэнтерологическом конгрессе «Гастроэнтерология-2024». Клинические особенности и диагностика целиакии среди детского населения Казахстана: постерный доклад (Астана, 1-2 марта 2024);</p> <p>–5-м международном гастроэнтерологическом конгрессе «Гастроэнтерология-2024» Клинический случай поздно диагностированной целиакии: постерный доклад (Астана – 1-2 марта 2024);</p>
--	--	--	--

			<p>–международном конгрессе «Теоретические аспекты и практические рекомендации в современной гастроэнтерологии и гепатологии». «Клинико-эпидемиологические особенности целиакии в Казахстане» (Алматы – 23-24 января).</p> <p>Согласно полученным результатам диссертационного исследования были опубликованы 16 научных работ, из них 4 в периодических изданиях, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, 3 полнотекстовых статьи в рецензируемых международных журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.</p>
8	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	<p>Выбор методологии исследования в диссертации обоснован; применяемые методы сбора данных и их статистическая обработка соответствуют цели и поставленным в исследовании задачам, что обеспечивает надежность и достоверность полученных результатов.</p> <p>Протокол исследования успешно прошел экспертизу с положительным отзывом в локальном этическом комитете на этапе планирования работы, что подтверждает соблюдение этических норм и стандартов в ходе проведения исследования.</p>
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с	Результаты, представленные в диссертационной работе Капасовой А.Т., получены с использованием методов научных исследований, рекомендуемых для поставленных соискателем

		<p>применением компьютерных технологий:</p> <p>1) <u>да</u>; нет.</p>	<p>целей.</p> <p>Для количественных переменных использовались параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Проверка нормальности распределения значений оценивалось тестом Шапиро-Уилка; при этом, если значение p было больше выбранного уровня значимости (0,05), то распределение считалось нормальным. Степень статистической значимости различий, нормально распределённых данных определялась с использованием t-критерия Стьюдента или ANOVA с post-hoc анализом (Tukey/Bonferroni), при аномальном распределении применялись U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Для качественных данных: хи-квадрат Пирсона, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Полученные количественные результаты были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Качественные показатели выражались в виде относительных и абсолютных чисел.</p> <p>С целью определения корреляционной зависимости между показателями были использованы коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Кендалла. Для оценки независимого друг от друга влияния различных клинических и лабораторных показателей на степень активности заболевания был применен линейный регрессионный анализ с указанием коэффициента регрессии (β) и детерминации (R^2). Коэффициент регрессии</p>
--	--	---	--

			<p>представляет силу и тип взаимосвязи независимой переменной по отношению к зависимой, а коэффициент детерминации указывает на степень, в которой модель объясняет зависимость и изменения изучаемого параметра.</p> <p>Для оценки клинической информативности диагностических и клинических тестов использовался ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis) с расчетом чувствительности, специфичности метода и AUC (площадь под кривой, приемлимым уровнем было принято 0,5-1). Чувствительность и специфичность: Чувствительность – это доля действительно болеющих людей в обследованной популяции, которые по результатам теста выявляются как больные. Чувствительность является мерой вероятности того, что любой случай болезни (состояния) будет идентифицирован с помощью теста. В клинике тест с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат отрицателен. Специфичность – это доля тех, у которых тест отрицателен, среди всех людей, не имеющих болезни (состояния). Это мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с помощью теста. В клинике тест с высокой специфичностью полезен для включения диагноза в число возможных в случае положительного результата.</p> <p>Для оценки результатов социологического исследования рассчитывается часта выбранных ответов, а для каждой категориальной группы респондентов – средние значения\pmSD для общего количества баллов и проведено сравнение с</p>
--	--	--	---

			<p>использованием t-критерия и дисперсионного анализа (ANOVA). Наряду с частотой выбранных ответов, рассчитывается общий балл для каждого респондента следующим образом:</p> <p>Общий балл = Сумма баллов за вопросы 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, и 14 (максимум 38 баллов)</p> <p>На основе общего количества баллов оценивается уровень осведомленности респондента:</p> <p>Уровень осведомленности = (общий балл/38) * 100%.</p> <p>Значение $p < 0,05$ было принято за статистически значимое.</p> <p>Статистический анализ проводился при помощи программ Microsoft Excel 2016, SPSS версии 20.0 и Jamovi версии 1.6.</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Выводы и основные положения, представленные в диссертационной работе, были выведены на основе проведенных собственных исследований автора. Они логически взаимосвязаны и подтверждены полученными результатами исследования, что обеспечивает их надежность и достоверность. Выводы и положения отражают выявленные взаимосвязи и закономерности исследуемой области, представленные научные данные и аргументы, подкрепляются соответствующими фактами и анализом. Это обеспечивает убедительность и качество работы, представленной на защиту.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную</p>	<p>Все ключевые утверждения диссертации подтверждены ссылками на актуальные и достоверные источники научной литературы, включая отечественные и международные</p>

		научную литературу.	исследования, публикации в рецензируемых журналах, а также современные клинические рекомендации. Использование большого объёма проверенной литературы обеспечивает научную обоснованность и достоверность всех выводов работы.
		8.5 Использование источники литературы <u>достаточны</u> / не достаточны для литературного обзора.	Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Диссертационная работа имеет выраженное теоретическое значение, так как впервые в Казахстане комплексно изучены клинические, серологические, генетические и морфологические особенности течения целиакии у детской и взрослой популяций. Полученные данные дополняют существующие научные знания и позволяют глубже понять патогенетические и клинические аспекты заболевания.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Работа имеет практическое значение, поскольку разработанный алгоритм диагностики и клинический протокол «Целиакия (глютеновая энтеропатия) у взрослых» внедрён в медицинскую практику Республики Казахстан. Полученные результаты позволяют улучшить раннюю диагностику, проводить вторичную профилактику и оптимизировать ведение пациентов с целиакией, повышая эффективность лечебно-диагностической тактики. Кроме того, соискателем: - был создан чат для поддержки больных целиакией, на данный момент численность больных в чате составляет 470 человек со всей Республики

			<p>Казахстан;</p> <ul style="list-style-type: none"> - в г. Астана полностью налажена диагностика целиакии (введен ген тест Hla DQ2, DQ8 в больнице Медицинского Центра Управления делами Президента Республики Казахстан; - налажена морфологическая диагностика целиакии по Marsh; - в рамках Управления здравоохранения г. Астана пациентам выдано питание и ферменты, пациенты получают ежегодно годовой запас продуктов.
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 24-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%). 	<p>Предложения по ведению пациентов с целиакией являются полностью новыми для Казахстана. Впервые разработаны и внедрены комплексные подходы к скринингу, диагностике и ведению пациентов с учётом возрастных и клинических особенностей, что обеспечивает повышение качества медицинской помощи.</p>
10	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>высокое;</u> 2) ниже среднего; 3) низкое. 	<p>Автор диссертационной работы использует русский язык для выражения и обоснования своих мыслей. Диссертант представляет свои идеи с помощью краткого, но убедительного научного текста, основанного на фактах и результатах собственного исследования. Такой подход обеспечивает четкое и ясное представление материала, делает его доступным и понятным для читателя, а также укрепляет убедительность аргументации автора.</p> <p>Диссертационная работа обладает логической структурой, включая ясные рассуждения осмысление результатов. Высказывания в работе характеризуются ясностью, точностью и отсутствием противоречий, что способствует</p>

			<p>пониманию читателя.</p> <p>Пространственные рассуждения отсутствуют, что дополнительно укрепляет качество аргументации и логику работы.</p> <p>Качество академического письма высокое.</p>
11	Замечания к диссертации		<p>Диссертационная работа Капасовой А.Т.. является законченным научным исследованием и оценивается положительно. Материал изложен на достаточно высоком уровне, методология описана прозрачно и понятно. Основная мысль прослеживается во всех разделах диссертационной работы.</p> <p>При рецензировании диссертации были выявлены некоторые стилистические ошибки и опечатки, не являющиеся принципиальными и не умаляющие достоинств диссертационной работы.</p> <p>По результатам рецензирования диссертационного исследования Капасовой Айсулу Тлеугазиевны на тему «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК», представленную на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10102 - «Медицина» можно сделать вывод, что диссертация представляет собой самостоятельный и завершённый научный труд. Работа отвечает всем принципам актуальности и внутреннего единства, а также обладает научной новизной и практической значимостью.</p>
12	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень	-	-

	докторанта по теме исследования)		
13	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Диссертационная работа Капасовой Айсулу Тлеугазыевны на тему «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК», представленную на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10102 - «Медицина», по своей актуальности и научно - практической значимости полученных результатов соответствует требованиям «Правил присуждения степени» Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, соискатель Капасова Айсулу Тлеугазыевна заслуживает присуждения степени доктора философии PhD по специальности 8D10102 - «Медицина». Ходатайствую перед Комитетом для присуждения докторанту степени доктора философии PhD по образовательной программе 8D10102 - «Медицина».	

Рецензент:

доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории персонализированной геномной диагностики Больницы Медицинского центра Управления делами Президента РК (г. Астана, Казахстан)



Г.Ж. Абильдинова



Верующий специалист ОУСР
