

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Владимира Борисовича Гриневича на диссертационную работу Пазенко Екатерины Владимировны на тему: «Клинико-морфологические характеристики и особенности сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

В последние годы документируется отчетливый рост заболеваемости первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) в северных странах Европейского континента, включая Северо-Запад Российской Федерации. Так, по данным крупного популяционного исследования, проведенного в Швеции, распространенность ПСХ достигает 16,2 чел. на 100 000 населения. При этом дебют заболевания варьирует от детского возраста до пожилых пациентов с преобладанием, в основном, молодых мужчин в возрасте от 30 до 40 лет, что и определяет медико-социальную и экономическую суть поднятой проблематики.

В основе заболевания лежит перидуктальный фиброз средних и/или крупных желчных протоков, впоследствии приводящий к стриктурам и облитерации желчных протоков с утратой функции печени. Однако причины и механизмы заболевания до конца не познаны. Изучение патогенеза заболевания идет по 3 основным направлениям: изучение синдрома повышенной кишечной проницаемости с миграцией активированных лимфоцитов в портальную систему печени, на что указывает объединяющая и тесная связь между первичным склерозирующим холагитом и воспалительными заболеваниями кишечника, частым обнаружением в крови перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител как у

пациентов с ПСХ, так и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника; определение возможной роли «токсичной желчи» в развитии ПСХ и раскрытие генетической архитектуры ПСХ с помощью полногеномных ассоциативных исследований. В этой связи, точность диагностики заболевания с выяснением причинных факторов приобретает основополагающую роль, чему и посвящена представленная работа. Диагностические проблемы при ПСХ также возникают из-за отсутствия специфических симптомов и результатов клинических и биохимических данных. Более того, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ПСХ может развиваться даже спустя годы после тотальной колэктомии, и наоборот, ЖК может впервые проявиться после того, как пациенту уже проведена трансплантация печени.

ПСХ часто ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Несмотря на то, что в настоящее время описано около 3000 различных фенотипов ПСХ, именно сочетание ПСХ/ВЗК – представляет особый интерес. Согласно данным литературы, ВЗК при сочетании с ПСХ имеют ряд клинических, эндоскопических и морфологических особенностей. В связи с этим ряд авторов даже выделяет отдельно «особую форму» ВЗК, ассоциированных с ПСХ. При сочетании ВЗК с ПСХ существенно снижается качество жизни пациентов и значительно ухудшается прогноз для жизни, прежде всего вследствие высоких рисков развития опухолевых заболеваний печени и кишечника.

Данные о влиянии ВЗК на течение заболевания печени противоречивы, а патогенетические взаимоотношения сочетанных заболеваний мало изучены.

Отдельную проблему представляют так называемые особые формы ПСХ: ПСХ мелких протоков и вариантный синдром ПСХ/ аутоиммунный гепатит, поскольку проведение крупных исследований для их изучения затруднительно в связи с их низкой распространенностью.

Таким образом, несмотря на установленную связь ПСХ с ВЗК в настоящее время требуют уточнения данные об эпидемиологических аспектах, этиопатогенезе, взаимном влиянии на течении и прогнозе сочетанных заболеваний и особых форм ПСХ

Изучению вышеперечисленных вопросов посвящено диссертационное исследование Е. В. Пазенко.

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

Диссертационная работа выполнена на высоком уровне. Результаты статистически достоверны, соответствуют объему проведенного исследования и вытекают из существа работы. Методология исследования соответствует современным требованиям и основана на адекватных методах, позволяющих раскрыть поставленные задачи. Учитывая редкость заболевания и его особых форм, исследование проводилось на небольших группах пациентов, но при этом использовались статистические методы позволяющие оценивать характеристики малых групп. Выводы, заключение и практические рекомендации, сформулированные автором, основаны на клиническом материале, достаточном для обобщения, логичны и обоснованы, в полной мере свидетельствуют о научной новизне и высокой практической и теоретической значимости проведенной работы.

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе: 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенный Высшей аттестационной комиссией; 4 статьи в других изданиях; 2 учебных пособия; 8 тезисов (включая зарубежные издания). Результаты диссертационного исследования неоднократно представлены на различных российских и крупных международных конгрессах.

Научная новизна результатов, полученных автором диссертации

Диссертационное исследование представляет несомненный научный и практический интерес.

Автором получены данные, уточняющие имеющиеся представления о частоте ассоциации ПСХ и ВЗК, выявлены дополнительные гендерные, клинические, лабораторные, холангиографические, морфологические характеристики ПСХ, как изолированного, так и сочетающегося с ВЗК. С учетом того, что для различных этнических групп и популяций описаны ряд особенностей ПСХ, следует отметить, что многие данные получены впервые для российской популяции взрослых пациентов.

Важным результатом является впервые выявленный лабораторный предиктор развития ВЗК у пациентов с исходным ПСХ - это повышение активности щелочной фосфатазы выше, чем в 2,95 раза от верхней границы нормы.

Кроме того, в работе уточнены клинические, лабораторные, эндоскопические характеристики ВЗК при их сочетании с ПСХ в сравнении с изолированными формами язвенного колита и болезни Крона. Тяжелым осложнением ПСХ/ВЗК по данным исследования явилось частое развития злокачественных новообразований, что описывалось и ранее, но автором уточнен риск развития холангиокарциномы в зависимости от длительности ПСХ.

В работе также показано, что сочетание с ВЗК характерно для особых форм ПСХ: ПСХ/АИГ и ПСХ мелких протоков, уточнены особенности поражения кишечника у пациентов данной группы.

Особое место в исследовании отводится изучению морфологических характеристик сочетанных заболеваний. Важной находкой является то, что автором описано наличие морфологических признаков хронического воспаления (степень 1 по гистологическому индексу Нэнси) в слизистой

оболочки кишечника у части пациентов с ПСХ, не имеющих клинических и эндоскопических признаков поражения кишечника. Описан новый морфологический признак ПСХ — воспаление и фиброз стенки центральной вены. При проведении иммуногистохимического исследования получены новые данные о роли тканевых макрофагов (CD68) и трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) в формировании фиброза при сочетанных заболеваниях ПСХ и ВЗК.

Практическая и теоретическая ценность работы

Проведенная автором работы представляет ценность для науки и практического здравоохранения и может быть квалифицирована как решение прикладной задачи в рамках совершенствования диагностики и прогноза сочетанных заболеваний ПСХ и ВЗК. Автором определены клинико-лабораторные, эндоскопические, холангиографические и морфологические характеристики сочетанного течения ПСХ и ВЗК. Дано научное обоснование, показана практическая и теоретическая значимость полученных данных для улучшения диагностики, а также прогноза ПСХ при его изолированном течении и сочетании с ВЗК. Полученные автором морфологические и иммуногистохимические данные важны для формирования представлений о патогенезе заболевания, а ряд наблюдений, в особенности касающихся течения прогноза заболеваний, ценны для практического здравоохранения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты и выводы научно обоснованы и могут быть рекомендованы к использованию в рутинной практике ведения пациентов с ПСХ при изолированном его течении и сочетании с ВЗК для своевременной диагностики,

дифференциальной диагностики, профилактики осложнений в данной группе пациентов. Несомненно, описание минимального воспаления в слизистой оболочке кишечника у асимптомных пациентов, и уточнение риска развития малигнизирующих процессов должны быть учтены при разработке практических алгоритмов по наблюдению за пациентами с излучавшейся патологией. Выявленный прогностический лабораторный маркер развития ПСХ удобен для применения в практическом здравоохранении.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по традиционному принципу, изложена на 195 страницах компьютерного набора, содержит аналитический обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованных литературных источников и приложение. Графический материал суммирован в таблицах и иллюстрациях. Работа написана хорошим литературным языком и четко структурирована.

Исследование характеризуется внутренним единством и современными подходами к изучаемым вопросам, адекватностью и валидностью использованных методов исследования, логичность в формулировке выводов и практических рекомендаций.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертационного исследования и оформлен в соответствии с требованиями государственного стандарта. Замечаний по его оформлению нет.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку работы, не имеется.

В процессе рецензирования возникли вопросы к диссертанту, которые хотелось бы задать в рамках научной дискуссии:

1. На Ваш взгляд, какие наиболее привлекательные стратегии в терапии пациентов с ПСХ?

2. Оцените, пожалуйста, роль и значимость вирусно-микробно-тканевого комплекса желудочно-кишечного тракта в разработке патогенеза и терапии ПСХ?

Все эти вопросы носят исключительно дискуссионный характер и ни в коей мере не умаляют достоинства работы.

Заключение

Диссертационная работа Пазенко Екатерины Владимировны «Клинико-морфологические характеристики и особенности сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, доцента Райхельсон Марины Леонидовны, является научным квалификационным трудом, в результате которого предложено решение конкретной задачи, имеющей теоретическое, практическое значение – улучшение диагностики и прогноза сочетанных заболеваний ПСХ и ВЗК.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью отвечает основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 №11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственной

университете». Автор Е. В. Пазенко заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета:

Заведующий 2 кафедрой
(терапии усовершенствования врачей)
Федерального государственного
бюджетного военного образовательного
учреждения высшего образования
«Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации

Заслуженный деятель науки РФ
Заслуженный врач РФ
Доктор медицинских наук профессор

«8» 02 2023 г.

Гриневич Владимир Борисович

Подпись профессора Гриневича В.Б. заверяю
Начальник отдела ОНР и ПНПК
Военно-медицинской академии
полковник медицинской службы



Д.Овчинников

«9» 02 2023 г.

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. «Ж»
Тел.: 8 (812) 292-32-06

e-mail: d215002.06@vmeda.org