

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета доктора медицинских наук, профессора, выполняющего лечебную работу кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, доцента Румянцева А.Ш.

на диссертацию Пазенко Екатерины Владимировны
на тему «Клинико-морфологические характеристики и особенности сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы выполненной работы.

Актуальность диссертационной работы Екатерины Владимировны Пазенко обусловлена увеличением заболеваемости первичным склерозирующим холангитом и воспалительными заболеваниями кишечника, наблюдающейся последние годы, а также быстрой прогрессией первичного склерозирующего холангита и коморбидностью с онкологическими заболеваниями, что определяет неблагоприятный прогноз у пациентов. При этом первичный склерозирующий холангит остается одним из наименее изученных гастроэнтерологических заболеваний, в том числе, в связи с поздней диагностикой. Следствием является отсутствие эффективной терапии.

Первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника представляют собой сложные патологические состояния, этиопатогенез которых, ассоциированный с генетической предрасположенностью, иммунными механизмами, измененной кишечной микробиотой и, вероятно, имеющий общность механизмов, не полностью понятен. Для сочетания первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника характерен определенный фенотип, отличающийся при изолированном течении этих нозологий. Присоединение воспалительных заболеваний кишечника к первичному склерозирующему холангиту варьирует в широких пределах от 22 до 98%. В то время, как при исходных воспалительных заболеваниях кишечника, первичный склерозирующий холангит развивается лишь у 2,4–7,5% пациентов.

Несмотря на определенные успехи в изучении отдельных характеристик сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника, не вполне ясны некоторые патогенетические механизмы, а также особенности взаимного влияния заболеваний на их течение и прогноз.

Это определяет актуальность изучения сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника, их патогенеза,

совершенствования имеющихся диагностических критериев, а также поиска ранних маркеров развития патологии и риска малигнизации.

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

Автором получены отдельные новые данные и уточнены имеющиеся представления о частоте ассоциации первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника, гендерных, клинических, лабораторных, рентгенологических, морфологических особенностях первичного склерозирующего холангита, в том числе в зависимости от его нозологической формы и наличия воспалительных заболеваний кишечника. Впервые выявлен лабораторный предиктор развития воспалительных заболеваний кишечника – повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) выше, чем в 2,95 раза от верхнего предела нормы при исходном дебюте первичного склерозирующего холангита. Дополнены знания об эндоскопических и морфологических характеристиках состояния слизистой оболочки кишечника при первичном склерозирующем холангите. Уточнены эндоскопические и морфологические признаки, отличающие поражение кишечника при первичном склерозирующем холангите от классических форм воспалительных заболеваний кишечника. Подтверждены данные о высокой частоте развития злокачественных новообразований при первичном склерозирующем холангите и уточнен кумулятивный риск развития холангиокарциномы. Описан новый морфологический признак первичного склерозирующего холангита — воспаление и фиброз стенки центральной вены. Уточнены характеристики течения воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с первичным склерозирующим холангитом мелких желчных протоков и при вариантном синдроме первичный склерозирующий холангит/ аутоиммунный гепатит. Получены новые данные о роли тканевых макрофагов (CD68) и TGF- β 1 в патогенезе сочетанных заболеваний первичным склерозирующим холангитом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором результатов

Результаты работы позволили дополнить существовавшие данные о клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических характеристиках изучаемых заболеваний, в том числе о динамике их изменений с течением воспалительных заболеваний кишечника и первичного склерозирующего холангита. Это позволяет совершенствовать диагностические алгоритмы, используемые в практическом здравоохранении.

Автором определен лабораторный предиктор развития сочетанной патологии. Это позволит выделить группы риска, нуждающаяся в усиленном динамическом наблюдении,

что послужит оптимизации тактики ведения пациентов и своевременной диагностике заболеваний.

Полученные в работе данные о роли тканевых макрофагов и TGF- β 1-позитивных клеток печени при сочетанных заболеваниях первичным склерозирующим холангитом и воспалительными заболеваниями кишечника вносят важный вклад в существующие представления о патогенезе и течении изучаемых болезней.

Практические рекомендации конкретны и могут быть использованы в амбулаторно-поликлинической практике и в терапевтических, гастроэнтерологических и гепатологических отделениях стационаров. Значение полученных диссертантом результатов для практического использования подтверждается тем, что результаты диссертационного исследования внедрены и применяются в практике ведения пациентов с первичным склерозирующим холангитом в учреждении практического здравоохранения.

Внедрение отдельных полученных автором результатов позволит улучшить диагностику изученных заболеваний и оптимизировать ведение больных. Так, полученные диссертантом данные (такие как данные о клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических характеристиках изучаемых заболеваний и их динамике, риске развития онкопатологии) могут быть использованы при совершенствовании алгоритмов диагностики первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника и наблюдения за пациентами. Выявленный предиктор развития сочетанных форм заболеваний является простым и удобным для использования в практической медицине.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личное участие автора в сборе информации — 80 %, в анализе информации, формировании результатов, написании исследования — 100%. Автором указаны лица, оказывавшие содействие или консультативную помощь автору, в областях исследования, выходящих за пределы специальности автора и требовавшие специальных навыков (проведение лабораторных, инструментальных исследований и некоторых морфологических методик). При этом не вызывает сомнений личный вклад диссертанта в формулирование целей и задачи диссертационного исследования, анализ литературных данных, набор пациентов, их клиническое обследование и наблюдение, обработку и анализ полученных данных, написание диссертации, подготовку публикаций.

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

Достоверность научных результатов диссертации подтверждается достаточным (с учетом распространенности данного заболевания) числом наблюдений, соблюдением критериев включения и исключения, формированием групп с необходимым количеством пациентов, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных, в том числе адекватных для анализа на малых выборках. Выводы обоснованы и отражают содержание работы. Работа выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической и научной точек зрения.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в рецензируемых журналах, в том числе индексируемых в международных базах данных, были представлены на крупных международных форумах.

Сопоставление с работами других исследователей позволяет считать, что полученные автором данные являются новыми и достоверными. Выполненное исследование соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, данные собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список иллюстративного материала, приложение. Диссертация изложена на 196 страницах, содержит 64 таблицы, 27 рисунков, 1 приложение. Список литературы включает 27 отечественных и 245 иностранных литературных источников.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы четко сформулированы, объективны, научно обоснованы, вытекают из содержания исследования и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Екатерины Владимировны Пазенко нет. Имеющиеся стилистические неточности не влияют на суть работы и вытекающих из нее выводов.

Хотелось бы задать следующие вопросы в рамках научной дискуссии:

1. Можно ли считать описанное Вами повышение активности щелочной фосфатазы в качестве предиктора развития воспалительных заболеваний кишечника при первичном склерозирующем холангите доводом в пользу гипотезы «протекающей кишки»?

2. Следует ли пациентам с признаками микроскопического колита проводить дополнительное обследование для исключения первичного склерозирующего холангита?

Вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не умаляют достоинства работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Екатерины Владимировны Пазенко «Клинико-морфологические характеристики и особенности сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника» является квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая значения для развития здравоохранения: определение клинико-лабораторных и морфологических характеристик сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника для улучшения диагностики и прогноза заболеваний. Выполнение работы соответствует поставленным задачам и целям.

Диссертация Екатерины Владимировны Пазенко, выполненная в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации под научным руководством доктором медицинских наук, доцента К.Л. Райхельсон полностью соответствует требованиям, установленным Приказом №11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственной университете» от 19.11.2021. Соискатель Екатерина Владимировна 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:

доктор медицинских наук,

профессор, выполняющий лечебную работу

кафедры факультетской терапии

Санкт-Петербургского государственного университета, доцент

«3» февраля 2023 г.



А.Ш.Румянцев