

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук, заведующего научно-исследовательским отделом гепатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Винницкой Елены Владимировны

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

Диссертационное исследование посвящено изучению клинико-лабораторных, эндоскопических и морфологических характеристик сочетанного течения первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с целью улучшения диагностики и выявления предикторов развития заболеваний.

Актуальность выбранной темы обусловлена ростом распространенности как изолированных форм ПСХ и ВЗК, так и их сочетания. При этом в настоящее время в большинстве стран мира, в том числе в Российской Федерации, отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности и заболеваемости ПСХ и ВЗК, а также о частоте их ассоциации. ПСХ поражает преимущественно молодое, трудоспособное население. Тесная связь между ПСХ и ВЗК описана еще в середине XX века, однако до настоящего времени не существует понимания патогенетического базиса этой взаимосвязи. При сочетании ПСХ и ВЗК имеют ряд клинико-лабораторных, эндоскопических и

морфологических характеристик, определяющих их «особый фенотип». Ассоциация ВЗК с ПСХ существенно снижает качество и ухудшает прогноз для жизни молодых пациентов. Это происходит не только вследствие тяжелого течения ВЗК, прогрессирования ПСХ с формированием декомпенсированного цирроза, стриктур протоков, но и, главным образом, вследствие высоких рисков раннего развития опухолевых заболеваний печени и кишечника.

Отдельный интерес представляет изучение так называемых особых форм ПСХ: ПСХ мелких протоков и вариантный синдром ПСХ/аутоиммунный гепатит. В литературе имеются данные о лучшем прогнозе для жизни пациентов с ВЗК/ПСХ мелких протоков и худшем для больных с ВЗК/ПСХ/АИГ. Однако эти данные требуют уточнения, поскольку опубликованные исследования проведены на малых выборках. Выполнение крупных исследований для изучения особых форм ПСХ затруднено в связи с низкой их распространенностью.

Таким образом, уточнение эпидемиологических характеристик, сведений об этиопатогенезе, взаимном влиянии на течение и прогноз ассоциированных заболеваний ПСХ и ВЗК, а также особых форм ПСХ является актуальной задачей современной гастроэнтерологии.

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

Работа выполнена на современном методологическом уровне с достаточным, количеством клинических наблюдений и применением современных методов статистической обработки. Полученные результаты статистически достоверны, соответствуют объему проведенного исследования и вытекают из существа работы. ПСХ относится к редким заболеваниям, в связи с чем исследование проводилось на небольших группах пациентов. Для получения репрезентативных результатов автором

использовались статистические методы анализа, позволяющие оценивать характеристики малых групп.

Полученные на клиническом материале данные позволили автору сформулировать логичные и обоснованные выводы, заключение и практические рекомендации, которые свидетельствуют о научной новизне и высокой практической и теоретической значимости проведенной работы.

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК для публикации. Результаты диссертационного исследования были представлены на крупных российских и международных форумах, среди которых следует особо выделить крупнейший мировой конгресс World Congress of Gastroenterology, 2019 г.

Научная новизна результатов, полученных автором диссертации

В диссертационном исследовании изучены особенности изолированного и сочетанного течения ПСХ и ВЗК. Получены новые данные о частоте их ассоциации. Выявлены дополнительные характеристики течения ПСХ, как изолированного, так и сочетающегося с ВЗК, многие данные получены впервые для российской популяции взрослых пациентов. Также получены новые данные о клинических, лабораторных, эндоскопических характеристиках ВЗК, ассоциированных с ПСХ в сравнении с изолированными типами язвенного колита и болезни Крона.

В исследовании подтверждены данные о частом развитии злокачественных новообразований при ПСХ/ВЗК. Кроме того, автором уточнен кумулятивный риск развития холангиокарциномы у пациентов с ПСХ. Важным результатом является выявление нового лабораторного предиктора развития ВЗК у пациентов с исходным ПСХ - это повышение активности щелочной фосфатазы свыше, чем в 2,95 раза от верхней границы референтных значений.

При изучении морфологических характеристик сочетанных заболеваний было установлено наличие гистологических признаков хронического воспаления (степень 1 по гистологическому индексу Нэнси) в слизистой оболочке кишечника у части пациентов с ПСХ без клинических и эндоскопических признаков ВЗК, а также эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки кишечника у пациентов с изолированным ПСХ и ПСХ/ЯК. При изучении морфологических характеристик ПСХ описан дополнительный признак - воспаление и фиброз стенки центральной вены. При проведении иммуногистохимического исследования были получены новые данные о роли тканевых макрофагов (CD68) и трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) в формировании фиброза при сочетанных заболеваниях ПСХ.

В работе уточнены особенности поражения кишечника у пациентов с ПСХ мелких протоков и при варианном синдроме ПСХ/аутоиммунный гепатит, что имеет важное значение в связи с малым количеством литературных сведений из-за редкости патологии.

Практическая и теоретическая ценность работы

Автором уточнены клинические, эндоскопические и морфологические характеристики сочетанного течения ПСХ и ВЗК. Полученные результаты могут использоваться для улучшения диагностики и прогноза ПСХ при его изолированном течении и сочетании с ВЗК. Данные морфологических и иммуногистохимических исследований важны для формирования представлений о патогенезе заболевания. Выявление микроскопических признаков колита с минимальной активностью при отсутствии макроморфологических проявлений предполагает, что ВЗК могут являться более облигатным состоянием при ПСХ, чем считалось ранее. Учитывая, что в ряде случаев при гистологическом исследовании печени диагноз ПСХ устанавливается по косвенным признакам, и даже наиболее характерная для

ПСХ картина перидуктулярного концентрического фиброза выявляется не всегда и не считается патогномоничной, описание новых гистологических признаков имеет существенное значение для диагностики заболевания. Обнаружение предиктора развития сочетанных форм имеет важное значение для выявления пациентов с высоким риском развития ассоциированной патологии, требующих динамического наблюдения.

Работа 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в работе данные, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и могут быть рекомендованы к использованию в практической медицине для ведения пациентов с ПСХ и при его сочетании с ВЗК. Полученные данные могут быть использованы для актуализации алгоритмов диагностики, дифференциальной диагностики, а также применимы для выделения групп риска пациентов, нуждающихся в усиленном профилактическом наблюдении.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа изложена на 196 страницах компьютерного набора, оформлена в традиционном стиле и содержит аналитический обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, содержащий 27 отечественных и 245 иностранных литературных источников

и приложение. Таблицы и иллюстрации информативны, отражают содержание глав диссертации.

Диссертация представляет собой законченную работу, написана хорошим литературным языком и четко структурирована.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку работы, нет.

Хотелось бы задать следующие вопросы в рамках научной дискуссии:

1. Считаете ли Вы возможным считать ВЗК, выявленное у пациентов с ПСХ, отдельным заболеванием, например, как аутоиммунный тиреоидит, или ассоциация ПСХ с ВЗК может представлять собой самостоятельную нозологическую форму или определенный отдельный фенотип ПСХ?

2. Наблюдались ли Вами пациенты с сочетанным течением ПСХ и ВЗК, перенесшие трансплантацию печени или колэктомию? Если да, то каков был характер течения ПСХ после колэктомии и характер течения ВЗК после трансплантации печени?

Вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не умаляют достоинства работы.

Заключение

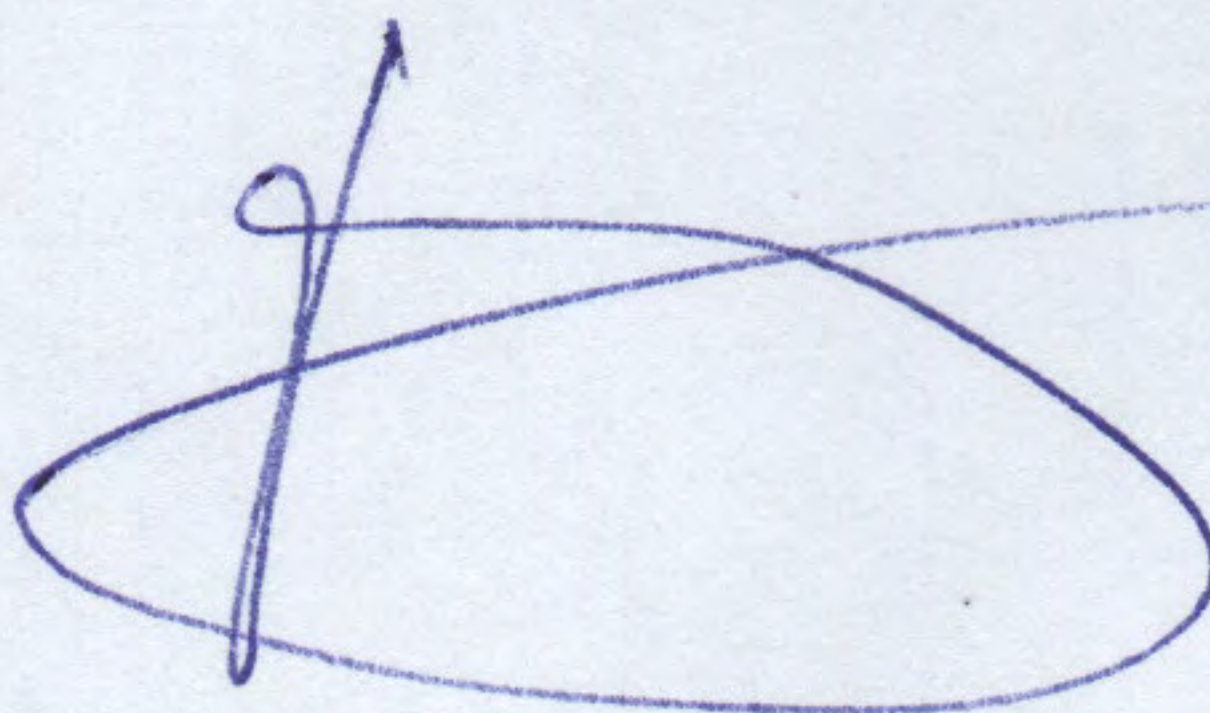
Диссертационная работа Екатерины Владимировны Пазенко «Клинико-морфологические характеристики и особенности сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника» полностью соответствует требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 №11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-

Петербуржском государственном университете». Соискатель 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 научно-исследовательским отделом гепатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

01 февраля 2023 г.



Винницкая Елена Владимировна

Подпись доктора медицинских наук Винницкой Е.В. заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ МКНЦ
имени 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, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6

Телефон: +7 (495) 304-30-39

e-mail: info@mknc.ru

Адрес официального сайта организации: <http://mknc.ru>

01 февраля 2023 г.