

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заслуженного врача Российской Федерации, профессора кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Максимова Валерия Алексеевича на диссертационную работу Успенской Юлии Борисовны на тему «Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям

14.01.28 - Гастроэнтерология и

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации

Болезни органов пищеварения стабильно занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения во всем мире, в том числе за счет патологии органов гепатобилиарной системы. В последние годы отмечается неуклонный рост частоты и распространенности болезней печени и билиарной системы, в особенности, среди лиц молодого возраста

Хорошо известно, что для ряда заболеваний гепатобилиарной системы (желчнокаменная болезнь [ЖКБ]) женский пол является одним из факторов риска, а некоторые заболевания печени (например, внутripеченочный холестаз беременных [ВХБ]) являются специфичными только для периода беременности.

В связи с этим не удивительно, что определяющую роль в предрасположенности к этим заболеваниям могут играть как эндогенные, так и экзогенные половые гормоны. Тем не менее, точные механизмы участия

половых гормонов в патогенезе заболеваний печени и желчевыводящих путей до конца не изучены.

Следует отметить, что заболевания печени, ассоциированные с беременностью, сопровождаются высокой частотой перинатальных осложнений. Однако неспецифичность симптомов заболеваний печени и ограниченность диагностических возможностей у беременных создают сложности в выявлении и дифференциальной диагностике этих нарушений. Кроме того, особенности течения хронических заболеваний печени во время беременности недостаточно изучены, не известны предикторы акушерских осложнений и до конца не определена тактика безопасного и эффективного лечения.

ЖКБ у женщин развивается практически в 2 раза чаще, чем у мужчин, и вероятность развития ЖКБ коррелирует с частотой и числом беременностей и родов, что подтверждает участие гормональных факторов в патогенезе заболевания. Еще одним фактором, способствующим развитию ЖКБ у лиц женского пола, является прием гормональных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии. Вместе с тем в настоящее время не существует рекомендаций по предотвращению развития ЖКБ и ее ранней стадии, а также билиарного сладжа (БС) во время беременности, а исследований, посвященных влиянию применения препаратов женских половых гормонов на развитие заболеваний желчного пузыря во время беременности, не проводилось.

Решению проблем повышения эффективности диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности (внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа) и посвящена представленная диссертация, тему которой следует признать актуальной и современной.

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

В диссертационное исследование Ю.Б. Успенской включено 487 беременных пациенток, у 158 из которых были диагностированы неинфекционные заболевания гепатобилиарной системы (у 97 – внутрипеченочный холестаз беременных, у 61 – билиарный сладж). Проводился тщательный анализ жалоб пациенток, данных и анамнеза (включая семейный), принималось во внимание применение вспомогательных репродуктивных технологий для наступления зачатия и прием препаратов женских половых гормонов во время беременности, выполнен большой объем лабораторных и инструментальных исследований. В работе проводились ультразвуковое исследование (акушерское исследование и исследование органов брюшной полости), кардиотокографический мониторинг состояния плода, а также динамический контроль лабораторных биохимических показателей на фоне лечения, включая уровень сывороточных желчных кислот и определение антиоксидантного статуса.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы обеспечена достаточной выборкой пациенток, высоким методическим уровнем, а также корректным использованием методов статистической обработки полученных результатов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационного исследования Ю.Б. Успенской подтверждает большой объем проанализированного клинического материала с использованием современных методов исследования, адекватных

поставленным задачам, и тщательно проведенный статистический анализ полученных данных.

Новизна диссертационной работы заключается в следующем:

Автором впервые показано, что помимо клинически манифестной формы ВХБ существует бессимптомная форма данного заболевания.

Выявлены факторы, способствующие развитию ВХБ и возникновению билиарного сладжа во время беременности.

Обоснована значимость определения сывороточных желчных кислот в диагностике и контроле эффективности лечения манифестных и бессимптомных форм ВХБ.

Определены факторы риска возникновения поздних гестационных осложнений у пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных и разработаны модели оценки прогноза их развития.

Выявлены нарушения механизмов антиоксидантной защиты и показано их влияние на возникновение неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ВХБ.

Определена роль использования программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и применения препаратов половых гормонов во время беременности в развитии, течении билиарного сладжа и ВХБ и формировании гестационных осложнений.

Установлены прогностические факторы недостаточной эффективности лечения билиарного сладжа препаратами урсodeоxихолевоy кислоты.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Диссертационная работа Ю.Б. Успенской позволяет расширить научные данные о патогенетических механизмах развития перинатальных осложнений

у пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных и формирования ЖКБ во время беременности, и открывает перспективы для дальнейшего исследования проблемы.

Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что разработанные в диссертационном исследовании положения позволяют повысить качество диагностического и лечебного процесса при внутрипеченочном холестазе беременных и билиарном сладже во время беременности.

Материалы диссертационного исследования используются в учебной работе со студентами на кафедре акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); а также в практической работе в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Ю.Б. Успенской изложена на 205 страницах, написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав, в которых изложены результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 43 таблицы, 36 рисунков. Список литературы содержит 268 источников (49 отечественных и 219 зарубежных).

Сформулированные выводы вытекают из поставленных задач и полностью отражают содержание диссертационного исследования. Практические рекомендации четко сформулированы и могут использоваться в клинической практике.

Подтверждения опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 15 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, 11 из них оригинальные, 2 публикации в международных изданиях, индексируемых в SCOPUS.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации.

Замечания

Существенных замечаний при анализе работы не возникло, но в дискуссионном плане прошу ответить на следующие вопросы:

1. Играет ли главную роль внутрипеченочный холестаз беременных в образовании билиарного сладжа в желчном пузыре или же нарушение моторики билиарного тракта ведет к внутрипеченочному холестазу у беременных?

2. На Ваш взгляд, не имеет ли внутрипеченочный холестаз беременных генетическую предрасположенность?

3. Как Вы оцениваете роль гепатотропных вирусов и продуктов питания в этом вопросе и в развитии билиарной недостаточности у беременных?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, представленная диссертация Успенской Юлии Борисовны «Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности» выполнена на высоком научно-методическом уровне и является самостоятельной законченной научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной проблемы, имеющей большое значение для гастроэнтерологии и акушерства и гинекологии: оптимизация диагностики, лечения и профилактики наиболее частых неинфекционных заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности (внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа), что соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор – Успенская Юлия Борисовна – заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.28 - Гастроэнтерология и 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

Максимов Валерий Алексеевич
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук (14.01.04),
профессор, профессор кафедры диетологии и нутрициологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
125993, г.Москва, ул. Баррикадная, д 2/1
Телефон: +7(499)252-21-04, +7(499)252-00-65
e-mail: rmapo@rmapo.ru

Подпись д.м.н., профессора В.А. Максимова заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

« 13 » 08 2019 г.



Л.М. Савченко