

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Успенской Юлии Борисовны

«Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям

14.01.28 - Гастроэнтерология и

14.01.01 - Акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертации

Распространенность заболеваний органов пищеварения в последние десятилетия неуклонно растет, в том числе за счет заболеваний печени и желчевыводящих путей, особенно среди лиц молодого возраста. Развитие их в период беременности представляет собой серьезную клиническую проблему как для акушеров, так и для гастроэнтерологов в связи с ограничением использования диагностических исследований и лекарственной терапии у этих больных, а также высоким риском перинатальных осложнений. К наиболее частым неинфекционным заболеваниям, осложняющим течение беременности, относят внутрипеченочный холестаз беременных и билиарный сладж.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) представляет собой одну из нерешенных проблем современных акушерства и гастроэнтерологии. Интерес к заболеванию, несмотря на его доброкачественное течение и благоприятный прогноз для матери, связан с повышенным риском опасных осложнений у плода, при этом надежных клинических и лабораторных предикторов заболеваний пока не найдено. Более того, наличие самого ВХБ предполагается лишь при появлении кожного зуда, который не может считаться надежным диагностическим признаком, как для первичной диагностики, так и для контроля за эффективностью лечения и оценкой прогрессирования заболевания.

Наиболее частой патологией желчевыводящих путей у женщин является желчно-каменная болезнь и ее стадия – «осадок желчного пузыря»

Эта клиническая патология у женщин имеет доказанную взаимосвязь между частотой беременностей и вероятностью формирования холелитиаза. В настоящее время

отсутствуют подходы к профилактике и лечению билиарного сладжа, начальной стадии ЖКБ в период беременности. Причинами этого могут быть представления о транзиторности билиарного сладжа и его спонтанном разрешении после родов. Однако, эта точка зрения не может считаться полностью обоснованной в связи тем, что в 40% случаев билиарный сладж и в 12% конкременты желчного пузыря персистируют и в послеродовом периоде, обуславливая в впоследствии хирургическое лечение. Помимо этого, экспертами не учитывается высокая частота использования в современном акушерстве препаратов женских половых гормонов, которые потенциально (наряду с собственными эстрогенами и прогестероном) могут вносить дополнительный вклад в процессы сгущения желчи и камнеобразования. Еще одним подтверждением ошибочности этого положения является не только высокая частота холецистэктомий у женщин в первый год после родов (1-3%), превышающая этот показатель у нерожавших женщин того же возраста. Следует отметить, что холецистэктомия является одной из самых часто выполняемых полостных хирургических операций в мире, но и связана со значительными экономическими затратами.

На основании вышеизложенного, тема диссертационной работы Ю.Б. Успенской представляется актуальной и имеющей важное значение для науки и практики.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций и заключений.

Проведено тщательное обследование беременных женщин, страдавших внутрипеченочным холестазом беременных и билиарным сладжем, включавшее клиническое обследование, инструментальные и лабораторные методы обследования, в том числе определение показателей «антиоксидантного статуса».

Выводы, сделанные на основании проведенного обследования, а также практические рекомендации – обоснованы достаточной выборкой пациенток, а также корректным использованием методов статистической обработки.

Фрагменты работы неоднократно были доложены на всероссийских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 15 работ в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 2 публикации – в международных изданиях.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов.

Новизна диссертационной работы заключается в следующем:

1. Доказано, что помимо клинически манифестной формы ВХБ существует бессимптомная форма течения данного заболевания.
2. Установлены факторы, способствующие развитию ВХБ и билиарного сладжа во время беременности.
3. Обоснована значимость определения сывороточных желчных кислот в диагностике и контроле за эффективностью лечения манифестных и бессимптомных форм ВХБ.
4. Установлены факторы риска возникновения поздних гестационных осложнений у пациенток с внутрпеченочным холестаазом беременных, и разработаны модели оценки прогноза их развития.
5. Выявлены нарушения механизмов антиоксидантной защиты и показано их влияние на возникновение неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ВХБ.
6. Определена роль использования программ вспомогательных репродуктивных технологий и применения препаратов половых гормонов во время беременности в развитии, течении билиарного сладжа и ВХБ и формировании гестационных осложнений.
7. Установлены прогностические факторы недостаточной эффективности лечения билиарного сладжа препаратами урсодексихолевой кислоты.

Значимость результатов, полученных в диссертации для науки и практики.

Практическая значимость полученных в диссертационном исследовании результатов заключается в том, что применение обоснованного в работе скрининга беременных женщин на наличие бессимптомных форм ВХБ с определением сывороточных желчных кислот позволит своевременно предотвращать развитие поздних акушерских осложнений у пациенток с субклиническим течением ВХБ. Кроме того, своевременное выявление у пациенток с ВХБ выделенных в результате проведенного исследования факторов, повышающих риск развития гестационных осложнений, будет способствовать оптимизации ведения беременных женщин и улучшению перинатальных исходов.

Раннее обнаружение у беременных факторов риска развития билиарного сладжа и последующее дифференцированное лечение позволит уменьшить частоту возникновения ЖКБ, снизить затраты на лечение и улучшить качество здоровья женщин.

Использование разработанных автором моделей оценки прогноза развития осложнений беременности у пациенток с внутрипеченочным холестазом позволяет повысить успешность лечения билиарного сладжа во время беременности и предотвратить развитие перинатальных осложнений.

Материалы диссертационного исследования используются в учебно-методической работе со студентами на кафедре акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), а также в работе клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) при обследовании и лечении беременных женщин, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертация изложена на 205 страницах. Написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав с изложением собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Работа хорошо иллюстрирована таблицами, схемами и рисунками. Список литературы содержит 268 источников (49 отечественных и 219 зарубежных).

Оформление диссертации соответствует ГОСТ 7.0.11-2011. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе.

В разделе «Введение» убедительно обоснованы актуальность работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы детально освещает изучаемую проблему, читается с интересом и подтверждает высокую эрудицию автора. Диссертантом проведен подробный анализ научных публикаций, посвященных изучению патогенеза внутрипеченочного холестаза

беременных и желчнокаменной болезни, детально изложены современные представления о механизмах влияния женских половых гормонов на патогенетические пути формирования патологии гепатобилиарной системы.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены используемые автором современные высокоинформативные методы исследования, адекватные поставленной цели и задачам работы. Обследована достаточная группа беременных женщин – 158 пациенток, которые обратились активно или были отобраны (по ситуации). Из них были сформированы 3 группы: 1-ая - 97 женщин с ВХБ; 2-ая- 61 женщина с БС; 3-я – 50 женщин здоровых (контроль). Отобранные больные и здоровые женщины, на основании изучения которых могут быть решены поставленные цель и задачи исследования.

Полученные автором данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21.

Результаты статистической обработки позволили получить средние статистические данные, которые были подвергнуты динамическому анализу (различия считались достоверными для $p < 0,05$). Изученный материал и статистическая обработка позволяет считать, что результаты и выводы достоверны и адекватны.

Главы 3-9 посвящены результатам собственных исследований и их обсуждению.

В главе 3 автором дана клиническая характеристика и результаты лабораторного обследования женщин с внутрипеченочным холестазом беременных (1-ая подгруппа).

В главе 4 обсуждается сравнительная характеристика бессимптомной и клинически манифестной форм внутрипеченочного холестаза беременных. Было установлено, что у части пациенток внутрипеченочный холестаз беременных протекает субклинически, с отсутствием кожного зуда, который принято считать неотъемлемым проявлением заболевания. Скрининг беременных женщин, включенных в исследование на определение уровня сывороточных желчных кислот, которые считаются «золотым стандартом» в диагностике холестатических заболеваний печени, позволил выявить случаи ВХБ, обычно ускользающие из поля зрения клиницистов. Оказалось, что у пациенток с манифестной и бессимптомной формой ВХБ отсутствуют достоверные различия в частоте осложнений беременности, а также в исходных лабораторных биохимических параметрах, что позволяет выделить бессимптомное течение ВХБ как отдельную клиническую форму заболевания.

Было убедительно показано, что определение уровня желчных кислот важно не только в диагностике ВХБ, но и в оценке эффективности его лечения. Это вполне может быть рассмотрено как наиважнейший тест в указанных категориях, так как другие тесты (печеночные трансаминазы, билирубин, ГГТП, щелочная фосфатаза) – не изменяются.

В главе 5 приведены результаты оценки влияния приема половых гормонов, применения вспомогательных репродуктивных технологий на течение ВХБ и беременности в целом.

Приведены данные, которые показывают, что у этой категории беременных достоверно более часто применяются программы вспомогательных репродуктивных технологий и использование женских половых стероидов, что способствует или усугубляет ВХБ и осадок в желчном пузыре.

Продемонстрированы убедительные данные, свидетельствующие, что применение гормональной терапии препаратами половых стероидов способствует манифестации ВХБ на более ранних сроках беременности и ассоциируется с высокой частотой рецидивирования ВХБ после его регресса на фоне лечения препаратами урсодеоксихолевой кислоты.

Глава 6 посвящена изучению факторов риска и предикторов поздних гестационных осложнений у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. Установлено, что особое место среди факторов, взаимосвязанных с развитием тяжелых осложнений беременности, наряду с ранним началом ВХБ и его реактивацией после его регресса на фоне лечения, высокими дозами УДХК. Снижение уровней антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидаза) и их кофакторов (селен и цинк) отражают декомпенсацию антиоксидантных защитных систем на фоне тяжелого и длительного течения ВХБ, а также под влиянием дополнительной гормональной нагрузки при использовании препаратов половых гормонов и программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Главе 7 посвящена дифференциальной диагностике внутрипеченочного холестаза беременных. Приведенные клинические наблюдения демонстрируют сложные клинические ситуации, отражающие трудности диагностики ВХБ.

В главе 8 представлены выявленные факторы, связанные с формированием билиарного сладжа во время беременности, особенности его течения и лечения. Помимо

хорошо известных факторов риска ЖКБ (дислипидемия, наличие наследственной предрасположенности, функциональные расстройства желчевыводящих путей и т.д.) в обследованной группе пациенток дополнительными факторами, предрасполагающими к развитию билиарного сладжа, явились: использование программ вспомогательных репродуктивных технологий, а также прием половых гормонов во время беременности, что провоцировало формирование билиарного сладжа на более ранних сроках беременности. Полученные результаты позволили выделить факторы низкой эффективности лечения билиарного сладжа препаратами урсodeоксихолевой кислоты. На основании обнаруженных факторов была построена модель прогноза эффективности лечения билиарного сладжа, которая позволила определять вероятность регресса БС во время беременности после проведенного лечения и определила персонафицированный подход к выбору продолжительности курса лечения с проведением дальнейшего динамического контроля рецидивов и профилактического лечения. Использование полученных данных и прогностической модели эффективности лечения имеет большое практическое значение в связи с возможностью своевременного выявления женщин, предрасположенных к формированию в период беременности билиарного сладжа, в том числе форм резистентных к стандартному лечению, и проведения у них скрининга с целью более раннего его выявления и дифференцированного подхода к лечению и предотвращению прогрессирования билиарного сладжа в желчно-каменную болезнь.

Выводы и практические рекомендации аргументированы и логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Замечания. Существенных замечаний нет. Отмечены некоторые стилистические и технические погрешности, которые устранены в процессе работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

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 научной проблемы современного акушерства и гастроэнтерологии, имеющей важное значение: оптимизация диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности, 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 доктора медицинских наук по специальностям 14.01.28 - гастроэнтерология и 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук,

профессор, (шифр специальности 14.01.04)

О.Н. Минушкин

_____ 2019 года

Контактные данные:

Минушкин Олег Николаевич, доктор медицинских наук, профессор.

Место работы и должность: ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии, заведующий кафедрой.

121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19 А. Телефон: 8(499)140-20-78;

e-mail:org@cgma.su

Подпись д.м.н., профессора Минушкина О.Н. заверяю

Ученый секретарь ученого совета

ФГБУ ДПО "ЦГМА" УД Президента РФ

доктор медицинских наук, профессор



И.В. Зверков