

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Ереминой Елены Юрьевны на диссертационную работу Кошелевой Ольги Владимировны на тему: «Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложнений у беременных женщин с холестатическим поражением печени в терапевтической практике», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни

Актуальность

Актуальность диссертационной работы Кошелевой Ольги Владимировны связана с изучением возможностей улучшения исходов беременности у женщин с гепатобилиарной патологией. Болезни печени и желчного пузыря довольно часто встречаются в структуре экстрагенитальной патологии у беременных, осложняя течение беременности и в ряде случаев оказывают негативное влияние на состояние плода. Среди многочисленных заболеваний печени в период беременности наиболее проблемными представляются те, которые сопровождаются синдромом внутрипеченочного холестаза. При всей многоплановости клинической симптоматики печеночной патологии, заболевания, протекающие с холестазом наиболее выражено ухудшают качество жизни пациенток из-за мучительного кожного зуда и выраженного астенического синдрома. Связанное с холестазом уменьшение количества выделяемой в кишечник желчи приводит к нарушению кишечного пищеварения и всасывания, способствуя развитию нутриционного дефицита, неблагоприятно влияющего на течение беременности и формирование плода. Токсические компоненты желчи оказывают негативное воздействие на холангиоциты и гепатоциты, способствуя прогрессированию уже существующей патологии печени, что особенно опасно в условиях повышенной функциональной нагрузки на печень в период беременности. Следует учитывать и тот факт, что высокий уровень холемии, свойственный холестазу, стимулирует выделение простагландинов, повышающих чувствительность миометрия к окситоцину и его контрактильность. С этим может быть связан риск преждевременных родов.

Заболевания печени, протекающие с синдромом холестаза, могут быть причиной кровотечений в родах и послеродовом периоде, поскольку сопровождаются нарушением синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Описано токсическое влияние желчных кислот и их метаболитов на плаценту и плод, что может выражаться в риске недоношенности, гипоксии плода, в несостоятельности сурфактанта и развитии респираторного дистресс-синдрома, в риске внутриутробного инфицирования, развитии патологии печени у новорожденных, а также может быть причиной мертворождения.

В опубликованных на сегодняшний день немногочисленных работах фрагментарно представлены прогностически неблагоприятные факторы риска осложнений беременности и вероятность осложнений для плода у пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных, являющимся самостоятельным заболеванием, свойственным лишь периоду беременности. Они нашли свое отражение и в Клинических рекомендациях Российского общества акушеров и гинекологов «Внутрипеченочный холестаз при беременности», 2019 г. (утверждены

Минздравом РФ в 2020 году). Однако истинный внутрипеченочный холестаз беременных является довольно редкой патологией, как правило, генетически детерминированной и экстраполировать данные, касающиеся данной патологии, на другие заболевания печени, протекающие с синдромом холестаза, не всегда оправдано.

В этой связи исследование Кошелевой О.В., посвященное детальному изучению факторов риска развития осложнений у беременных с заболеваниями печени, протекающими с синдромом холестаза, а также сравнительному анализу эффективности медикаментозной терапии таких пациенток представляется актуальным.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, в целом соответствуют поставленным цели и задачам. Они логичны и обоснованы детальным анализом клинических, лабораторных, инструментальных данных, полученных в ходе исследования.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом изучаемых материалов, а также корректными, соответствующими цели и задачам исследования методами статистической обработки.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования Кошелевой О.В. позволили расширить современные представления об особенностях заболеваний печени, протекающих с синдромом холестаза у беременных, об их влиянии на течение беременности и ее исходы, а также на состояние плода и новорожденного. Определены наиболее значимые факторы риска осложненного течения беременности при заболеваниях печени с синдромом холестаза, к которым, в частности, отнесены артериальная гипертензия, развившаяся во время беременности, гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит, желчнокаменная болезнь.

В результате исследования диссертантом предложен новый способ верификации диагноза внутрипеченочного холестаза беременных, оформлен патент № 2672598 от 16.11.18 и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611936 от 08.02.18 «Прогнозирование внутрипеченочного холестаза у беременных женщин». Разработанная в ходе исследования программа для ЭВМ по прогнозированию внутрипеченочного холестаза у беременных позволит выявлять заболевание на догоспитальном этапе в условиях любой женской консультации, по месту жительства пациенток.

Основные результаты исследования представлены и дважды доложены на Объединенной российской гастроэнтерологической неделе в г. Москве, на научно-практических конференциях в г. Казани, г. Пензе, республиканского и межрегионального значения, а также на межвузовских научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием, в рамках других конференций. Научные публикации автора отражают основные положения работы. Полученные автором результаты могут быть использованы в качестве теоретической базы для обоснования применения предлагаемых подходов в

практической медицине, в клинической практике врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, акушеров-гинекологов. Материалы диссертационной работы могут использоваться в учебном процессе для студентов медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов и врачей.

Оценка содержания работы

Диссертация Кошелевой О.В. написана в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ, изложена на 142 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 14 рисунками. В структуре выделены введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 227 источников (130 отечественных и 97 иностранных авторов).

Введение отражает актуальность выбранной темы, содержит цель, задачи исследования, новизну и научно-практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту и апробацию результатов.

В первой главе (обзоре литературы) представлены современные эпидемиологические данные о распространенности и заболеваемости холестазом беременных в мире и в Российской Федерации. Приведена характеристика предрасполагающих факторов риска развития данной патологии, включая гормональную и генетическую теории. На молекулярном уровне описан патогенез развития холестатического поражения печени во время беременности. Освещены вопросы диагностики и лечения, существующие на сегодняшний день.

Вторая глава содержит подробную характеристику исследуемого контингента. Дизайн исследования, представленный в виде рисунка, составлен логично и включает несколько этапов, что позволяет решить поставленные задачи. Выбранные методы статистической обработки материалов являются актуальными и современными.

В третьей главе описаны результаты собственного исследования. Освещены полученные статистические данные заболеваемости и распространенности холестатического поражения печени у беременных женщин Самарской области. Выполнена характеристика факторов риска развития данной патологии с оценкой клинических проявлений и лабораторно-диагностических критериев, учитывая различную степень тяжести заболевания. Анализ взаимосвязи клинко-лабораторных данных позволил определить прогностическую значимость отдельных показателей, что послужило основой для разработки нового способа верификации диагноза внутрипеченочного холестаза. Информативность методики была проверена при обследовании 20 случайно отобранных беременных женщин. Чувствительность методики составила 88,7%, специфичность – 98,0%. Анализ различных схем лечения холестатического поражения печени у беременных женщин показал, что применение препаратов, содержащих урсодезоксихолевую кислоту, более обоснован в случаях преобладания синдрома холестаза, а адеметионина – синдрома цитолиза.

В 4 главе автор подробно обсуждает полученные результаты, проводит сравнительный анализ с данными отечественных и зарубежных авторов.

Выводы в целом отражают решение поставленных в работе задач. Практические рекомендации дают представление о возможностях реализации полученных результатов в клинической практике.

По теме диссертации автором опубликовано 17 работ, из них 7 - в изданиях, рекомендованных ВАК. Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, включая программу для ЭВМ, внедрены в клиническую практику отделений перинатального центра ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» и ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Полученные в ходе исследования результаты используются при обучении студентов на кафедре внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз» г. Самара. Автореферат отражает основные положения и выводы диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Диссертационная работа Кошелевой О.В. написана в традиционной манере, включает все рекомендованные ВАК разделы и по структуре формально соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Тем не менее, в качестве замечаний хотелось бы отметить следующее:

1. Недостаточно четко проведено разграничение и анализ результатов обследования пациенток с истинным внутрипеченочным холестазом беременных, являющимся самостоятельной нозологией, свойственной исключительно периоду беременности, и хроническими заболеваниями печени, протекающими с синдромом холестаза.

2. Недостаточно подробно представлены результаты клинико-лабораторных исследований в зависимости от наличия и характера исходной патологии печени.

3. В работе встречаются опечатки, стилистические неточности, терминологические оплошности и в единичных случаях не вполне корректные цитирования.

4. Использовано избыточное количество сокращений.

Замечания не носят принципиального характера и не умаляют в целом значение диссертационного исследования.

Кроме того, хотелось бы получить ответы диссертанта на следующие вопросы:

1. Учитывая, что повышение активности щелочной фосфатазы во время беременности, особенно во II и III триместре является физиологическим и связано с ее синтезом в плаценте, оценивалась ли при анализе показателей активности щелочной фосфатазы в крови беременных ее плацентарная фракция?

2. Была ли отмечена связь между уровнем холемии (наиболее чувствительным индикатором внутрипеченочного холестаза беременных) и исходами беременности?

3. Были ли выявлены различия уровня холемии, а также других критериев холестаза у пациенток с впервые диагностированным холестатическим поражением печени во время беременности и существующим до наступления беременности?

4. Проводилась ли профилактика респираторного дистресс-синдрома плода при раннем развитии внутрипеченочного холестаза беременных на сроках 26-34 недели?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертация О.В. Кошелевой на тему: «Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложнений у беременных женщин с холестатическим поражением печени в терапевтической практике» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни, представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи совершенствования диагностики, лечения и профилактики заболеваний печени у беременных, протекающих с синдромом холестаза, что имеет важное теоретическое и практическое значение для клинической медицины.

Работа по актуальности, новизне, объему исследований, методическому уровню и научно-практической значимости результатов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.00.05 -
внутренние болезни), профессор, заслуженный врач РФ

Еремина Елена Юрьевна

30 ноября 2022 года

Адрес: 430032, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26А
Тел.: +7 (8342) 32-19-83; E-mail: eeu61@mail.ru.



Сведения об оппоненте

по диссертации Кошелевой Ольги Владимировны на тему: «Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложненных у беременных женщин с холестатическим поражением печени в терапевтической практике», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием цифры специальности, по которой защита диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)
Еремина Елена Юрьевна	16.10.1961г. РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней	Д.м.н. – 14.00.05 – внутренние болезни	профессор	3.1.18	1. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия/ Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.В. Туркина, К.Л. Райхельсон, С.В. Оковитый, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.И. Маргенов, Г.Е. Ройтберг, О.В. Хлынова, Д.И. Абдулганиева, С.А. Алексеенко, М.Д. Ардагская, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, А.О. Буеверов, Е.В. Виницкая, Г.В. Вольнец, Е.Ю. Еремина, В.Б. Гриневич и др.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2021. - № 1 (185). - С. 4-52. 2. Лекарственные поражения печени у Е.Ю. Еремина// Поликлиника. - 2020. - № 6. - С. 34-40. 3. Лекарственные поражения печени у беременных/ Е.Ю. Еремина, С.В. Сяткин// Гепатология и

					гастроэнтерология. - 2018. - Т. 2. № 2. - С. 116-121.
					4. Лекарственные гепатиты у беременных/ Е.Ю. Еремина, И.В. Герасименко, О.В. Чернова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. - № 5 (141). - С. 29-32.
					5. Аутоиммунный гепатит при беременности/ Е.Ю. Еремина// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. - № 5 (141). - С. 48-56.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

доктор медицинских наук, профессор

Еремина

Еремина Е.Ю.

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», к.т.н., доцент

Давыдкин

Давыдкин А.М.

Подпись д.м.н., профессора Е.Ю. Ереминой заверяю

Начальник управления кадров

« 05 » 10 2022

Новикова О.В.



СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Еремина Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», согласна быть официальным оппонентом при защите кандидатской диссертации Кошелевой Ольги Владимировны на тему: «Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложнений у беременных женщин с холестатическим поражением печени в терапевтической практике», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни в Диссертационном совете 21.2.005.04, созданном при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

доктор медицинских наук, профессор

Еремина Е. Ю.

« 05 » 10 2022 года

Подпись д.м.н., профессора Е.Ю. Ереминой заверяю

Начальник управления кадров



Новикова О.В.