

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Тарасовой Ларисы Владимировны 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 избранной темы

Диссертационная работа Кошелевой Ольги Владимировны посвящена актуальной проблеме поиска новых подходов к диагностике и профилактике холестатического поражения печени у беременных женщин. Распространенность данной патологии мало изучена, хотя по данным отдельных источников имеет тенденцию к росту. Факторы риска развития холестатического поражения печени во время беременности многообразны. В наиболее тяжелых ситуациях, холестаз у беременных может вызывать такие осложнения как, преждевременные роды, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, развитие послеродового кровотечения, а также перинатальную смерть. Именно поэтому большое значение имеет поиск новых подходов к своевременной диагностике и профилактике холестатического поражения печени во время беременности.

Данные вопросы в Самарской области изучаются впервые. Несмотря на большое количество опубликованных работ как отечественных, так и зарубежных авторов, проблемы диагностики, клинико-лабораторных проявлений, наличие осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода у женщин с холестатическим поражением печени во время беременности до настоящего времени остаются не до конца решенными.

Изложенное выше подтверждает, что диссертационная работа Кошелевой Ольги Владимировны, ставящая целью изучение диагностики холестатического поражения печени у беременных женщин и прогнозирование его осложнений с учетом значимости клинических проявлений и лабораторных показателей крови,

для повышения эффективности лечебно-диагностической помощи населению, является актуальной.

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

Необходимо отметить, что результаты сделаны при изучении достаточного объема данных, полученных при комплексном клиническом, инструментальном, лабораторном обследовании 211 беременных женщин. 144 женщины с холестатическим поражением печени и были отобраны методом сплошной выборки. Группу контроля составили 67 пациенток без указанной патологии. Обе группы сопоставимы по возрасту и количеству родов.

Необходимо отметить, что дизайн исследования анализируемой работы включает в испытываемую группу как пациенток с холестатическим гепатозом беременных, в основе которого лежит недостаточность выделительной функции канальцевой системы печени, возникающей при гормональной провокации половыми стероидами у женщин с конституциональной неполноценностью печеночных ферментов, так и пациенток с желчно-каменной болезнью и функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, диагностированными согласно IV Римским критериям и рекомендациям по диагностике и лечению функциональных расстройств. Подобное сочетание в рамках испытываемой группы, на мой взгляд, расширил исследовательские возможности. Учитывая, что начальные проявления желчно-каменной болезни и функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди встречаются часто у женщин в детородном возрасте, зачастую протекая бессимптомно, автором работы сделан акцент на выявление взаимосвязи холестатического поражения печени с клинико-лабораторными характеристиками женщин испытываемых групп после родоразрешения.

На III этапе исследования, для более детального изучения в группе женщин с холестатическим поражением печени были выделены 4 подгруппы: подгруппа 1 – женщины с осложнениями гестации – 64 человека, подгруппа 2 – пациентки без

осложнений – 80 человек, подгруппа 3 – женщины, родившие детей с патологией – 63 человека и подгруппа 4 – женщины, родившие здоровых детей – 81 человек.

Представленная выборка больных является репрезентативной, использованные методы исследования адекватны поставленным задачам и отвечают современным требованиям. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации являются обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 20. Ряд показателей, не имевших нормального распределения в группах, оценивался методом Манна-Уитни и по критерию χ^2 . Для оценки связи между определенным исходом и воздействием холестаза беременных рассчитано отношение шансов с использованием четырехпольных таблиц. Выполнен дискриминантный и канонический корреляционный анализ по Спирмену. Для определения численного значения клинической значимости теста, сравнения тестов использовался ROC-анализ. Все выполненные расчеты достоверны.

Научная новизна исследования заключается в разработке нового способа верификации диагноза внутрипеченочного холестаза беременных с учетом прогностической ценности основных клинико-лабораторных показателей. Получен патент № 2672598 от 16.11.18. Кроме того, зарегистрирована программа для ЭВМ № 2018611936 от 08.02.18 «Прогнозирование внутрипеченочного холестаза у беременных женщин».

Выявлены новые факторы риска развития осложнений со стороны плода у беременных женщин страдающих холестатическим поражением печени, связанные с экстрагенитальной патологией. Изучена взаимосвязь основных лабораторных маркеров и показателей инструментального обследования у беременных с ХПП и развитием осложнений, как у матери, так и у ее будущего ребенка.

Результаты исследования были неоднократно представлены на всероссийских научных конгрессах, межрегиональных научно-практических, межвузовских

научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием и других научных форумах.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором результаты представляют определенную теоретическую и практическую ценность, расширяют представление о холестатическом поражении печени во время беременности; углублении и систематизации знаний об этиологии факторах риска развития и осложнениях, вызванных данной патологией, а также распространенности холестатического поражения печени у беременных женщин в Самарской области.

Научная и практическая значимость исследования подтверждается внедрением результатов работы в учебный процесс на кафедре внутренних болезней частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» для студентов и в рамках курсов повышения квалификации для врачей, а также в работе врачей терапевтов, гастроэнтерологов, акушеров гинекологов в ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» и отделений перинатального центра ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина».

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация имеет традиционную структуру, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», главу с результатами собственных исследований, главу обсуждения полученных результатов, выводы и практические рекомендации; содержит 37 таблиц и 14 рисунков. Объем диссертации составляет 142 страницы. В библиографическом указателе приведены работы 130 отечественных и 97 иностранных авторов, всего 227 источников. Диссертация написана четко и лаконично, хорошим литературным языком. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, связанные между собой внутренней логикой.

Во введении раскрывается актуальность темы, излагаются цели и задачи исследования, новизна и научно-практическая значимость работы, основные научные положения диссертации.

В главе 1 освещен обзор заболеваемости холестатическим поражением печени во время беременности в свете современных представлений, показана распространенность в России и в мире в целом. Проведен анализ предрасполагающих факторов риска развития данной патологии, особое внимание уделено гормональной и генетической теории. Подробно описан патогенез развития холестаза во время беременности. Охарактеризовано современное состояние проблемы диагностики и лечения, включая осложнения гестации у таких женщин. Из обзора с очевидностью вытекает актуальность цели и задач исследования.

Глава 2 включает характеристику дизайна исследования, материалов и методов, использованных в работе. Выбранные методы обследования больных и статистической обработки данных соответствуют цели и задачам работы. Критерии включения в исследования выбраны в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Соблюдены этические нормы. Заслуживает положительной оценки дифференцированное использование в работе современных методов медицинской статистики.

В главе 3 изложены результаты, полученные лично автором. Показаны результаты анализа статистических данных заболеваемости и распространенности холестатического поражения печени у беременных женщин за 2013 – 2016 гг. Выявлена тенденция роста этих показателей. Проанализированы основные факторы риска развития холестаза. Определены новые возможные факторы риска – заболевания мочевыделительной системы у беременной женщины и гестационная артериальная гипертензия, увеличивающие шанс заболевания почти в 3 раза. По результатам проведения клинико-лабораторного обследования пациенток установлено, что ведущими клиническими симптомами холестатического поражения печени наряду с кожным зудом являются изжога и тошнота во время беременности, основные лабораторные маркеры – повышенный уровень щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы, причем выявлена особенность в большей степени повышения последней. Анализ прогностической значимости взаимосвязи клинических проявлений холестатического поражения печени с лабораторно-диагностическими показателями позволил разработать новый способ

прогнозирования внутрипеченочного холестаза у беременных женщин. Методика обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Оценка взаимосвязи перинатальных исходов с экстрагенитальной патологией и лабораторно-диагностическими критериями у беременных с холестатическим поражением печени показала, что риск развития внутриутробной гипоксии у плода увеличивается в 6 раз, а в структуре врожденной патологии у будущего ребенка могут встречаться аномалии развития сердца и центральной нервной системы.

Глава 4 содержит обсуждение полученных результатов, их интерпретацию и сравнительный анализ с результатами авторов в других регионах.

Выводы соответствуют поставленным задачам. Рекомендации актуальны и могут применяться в практическом здравоохранении.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Имеется патент № 2672598 от 16.11.18 «Способ прогнозирования внутрипеченочного холестаза у беременных женщин» и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611936 от 08.02.18 «Прогнозирование внутрипеченочного холестаза у беременных женщин». Публикации в полной мере отражают основные положения диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям.

Замечания по диссертационной работе

Учитывая сочетание в рамках испытуемой группы пациенток с холестатическим гепатозом беременных, в основе которого лежит недостаточность выделительной функции канальцевой системы печени, возникающей при гормональной провокации половыми стероидами у женщин с конституциональной неполноценностью печеночных ферментов, так и пациенток с желчно-каменной болезнью и функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, диагностированными согласно IV Римским критериям и рекомендациям по диагностике и лечению функциональных расстройств в ходе работы целесообразно

было подробно охарактеризовать пациенток, включенных в испытываемую группу. Кроме того, в группу исключения необходимо было включить пациенток с вирусным поражением печени «В» и «С». Несмотря на это, необходимо отметить, что Кошелевой О.В. в ходе разработки заявленной научной тематики работы были выполнены все формальные требования, предъявляемые к кандидатским диссертациям. Отдельные стилистические ошибки и неточности, не снижают ценности диссертационного исследования, которое заслуживает положительной оценки.

Анализируя обсуждение полученных результатов, их интерпретацию и сравнительный анализ, к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Объясните, что вы понимаете под холестатическим поражением печени во время беременности, каков патогенез данной патологии?
2. Почему, на Ваш взгляд, повышение уровня аланинаминотрансферазы в сочетании со снижением альбумина в сыворотке крови являются прогностическими маркерами послеродового кровотечения и каков патогенез данного процесса?
3. Объясните патогенетическую связь гестационной артериальной гипертензии, гестационного гидронефроза и хронического и гестационного пиелонефрита с холестатическим поражением печени при беременности.

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

Диссертация О.В. Кошелевой «Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложнений у беременных женщин с холестатическим поражением печени в терапевтической практике» представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научной проблемы – изучение распространенности и заболеваемости, факторов риска развития, клинико-диагностических особенностей холестатического поражения печени во время беременности для повышения эффективности диагностики, лечения и профилактики осложнений, как со стороны матери, так и ее будущего ребенка. Разработка данной проблематики имеет важное

значение для медицины, а именно для внутренних болезней. Изложенное выше свидетельствует, что диссертационная работа Кошелевой Ольги Владимировны соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 1168 от 01 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», в ред. № 1539 от 11 сентября 2021 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой факультетской и
госпитальной терапии Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Чувашский государственный университет
им. И.Н. Ульянова»,
доктор медицинских наук, доцент

Тарасова Лариса Владимировна

Подпись руки д.м.н., доцента Тарасовой Л.В. «заверяю»:

Проректор по общим вопросам
ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»



Тасаков С.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Адрес: 428015, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 15,
тел.: +7 (8352) 58-30-36, E-mail: tlarisagast18@mail.ru.

Гербовая печать

Сведения об оппоненте

по диссертации Кошелевой Ольги Владимировны на тему: «Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложнений у беременных женщин с холестагическим 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 гражданин во	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием 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)
Тарасова Лариса Владимировна	18.02. 1972 г., РФ	Заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова» Адрес: 428015, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 15, тел.: +7 (8352) 58-30-36	д.м.н. – 3.1.18 – внутренние болезни	доцент	3.1.18	1. Опыт лечения лекарственного поражения печени/ Л.В. Тарасова, О.Л. Арямкина, Т.В. Волкова// РМЖ. - 2020. - Т. 28. № 11. - С. 35-38. 2. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых/ Л.В. Лазебник, Е.В. Голованова, О.В. Хлынова, С.А. Алексеевко, О.Л. Арямкина, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, А.Ю. Барановский, О.А. Бондаренко, А.Н. Варганова, Т.В. Волкова, Л.Г. Воложанина, И.А. Волчегорский, Т.П. Демичева, А.И. Долгушина, И.В. Маев, О.Н. Минушкин, К.Л. Райхельсон, Е.Н. Смирнова, Л.В. Тарасова и др.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2020. - № 2 (174). - С. 29-54. 3. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: обновленные данные/ Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова, И.В. Опалинская, Т.Е. Степашина// Эффективная фармакотерапия. - 2020. - Т. 16. № 1. - С. 70-73. 4. Клинические рекомендации:

						<p>лекарственные поражения печени у взрослых / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.А. Алексеенко, О.Л. Арямкина, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, А.Ю. Барановский, О.А. Бондаренко, А.Н. Варганова, Т.В. Волкова, Л.Г. Вологжанина, И.А. Волчегорский, Т.П. Демичева, А.И. Долгушина, И.В. Маев, О.Н. Минушкин, К.Л. Райхельсон, Е.Н. Смирнова, Л.В. Тарасова, О.В. Хлынова и др. // Терапия. - 2020. - Т. 6. № 4 (38). - С. 52-76.</p> <p>5. Сообщения о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов во время беременности в Чувашской Республике/ Л.В. Тарасова, Т.Н. Маркова, С.М. Жучкова, Е.И. Бусалаева, М.Ю. Анисимова // Медицинский альманах. - 2018. - № 2 (53). - С. 95-98.</p>
--	--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Официальный оппонент
 доктор медицинских наук, доцент
 заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии
 ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»

Подпись д.м.н., доцента Л.В. Тарасовой заверяю
 Руководитель кадровой службы

« 06 » 10 2022



(Handwritten signature)

Тарасова Л.В.

Кадышев Е.Н.

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова» выражаю свое согласие быть оппонентом диссертационной работы Кошелевой Ольги Владимировна 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.

Не являюсь членом экспертных советов, членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите, научным консультантом соискателя ученой степени, соавтором соискателя ученой степени по опубликованным работам по теме диссертации.

Даю согласие на обработку моих персональных данных, содержащихся в отзыве и сведениях на оппонента, представляемых в диссертационный совет для формирования аттестационного дела и на размещение их в свободном доступе в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», доктор медицинских наук, доцент



Тарасова Лариса Владимировна
6.10.2022

Подпись руки Тарасова Л.В.
заверяю
Начальник отдела делопроизводства
ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»
И.А. Гордеева
20 22 г.