

ОТЗЫВ

**официального оппонента – члена корреспондента РАН, доктора
медицинских наук, профессора Игнатко Ирины Владимировны**

на диссертационную работу

Шаповаловой Ольги Александровны на тему «Прогнозирование осложнений гестации при острых цереброваскулярных нарушениях, ассоциированных с беременностью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

Актуальность темы диссертационного исследования

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ассоциированные с беременностью, относятся к состоянию near miss по определению ВОЗ (2011). Инсульт во время беременности и послеродовом периоде характеризуются частотой 30 случаев на 100 000 беременностей. Будучи междисциплинарной проблемой, ОНМК, ассоциированные с беременностью, непрерывно изучаются во всем мире, однако в рекомендациях по их ведению при беременности имеются разночтения. ОНМК составляют структуру глобальной материнской смертности. Гестационные гемодинамические, васкулярные, гемостазиологические, эндокринные и др. изменения предрасполагают к развитию ОНМК. Известной причиной нарушения мозгового кровообращения при беременности признана преэклампсия (ПЭ), и уровень артериального давления 160/100 мм.рт. ст. и выше сопряжен со значительным риском инсульта, как при беременности, так и после родов. Помимо ПЭ, прямыми акушерскими факторам риска ОНМК считаются эклампсия, эмболия амниотической жидкостью, кесарево сечение, многоплодие. Риск ОНМК при беременности повышает не только артериальная гипертензия, но и гипотензия, коллапс, наличие аневризмы, мальформации и аномалии сосудистой стенки, обусловленной дисплазией соединительной ткани.

Не менее важной угрозой материнскому здоровью представляют хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХрНМК) – дисциркуляторная энцефалопатия (ДЦЭ), которая является функциональным нарушением, обусловленным ПЭ. ДЦЭ III ст. является неврологической дисфункцией в стадии декомпенсации, прогресс которой чреват риском острых гипоксическо-ишемическим нарушениям, отека головного мозга (эклампсии). В

современной литературе достаточно скромно отражена данная проблематика при беременности, несмотря на то, что неврологическая дисфункция является одним из ключевых маркеров ПЭ. Сведений о дифференцирующих критериях особенностей течения беременности, которая осложнилась ОНМК или ХрНМК, нет. Изучение особенностей патогенеза, дифференцированное прогнозирование ОНМК, ассоциированного с беременностью, актуально, обосновывая необходимость диссертационного исследования О. А. Шаповаловой.

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

Диссертационное исследование Шаповаловой О.А. выстроено в соответствии с разработанным дизайном, позволяющим достичь поставленную цель, реализуя четко и последовательно сформулированные задачи. Показан принцип отбора пациенток, критерии включения и исключения, формирование клинических групп. Общая выборка репрезентативна ($n=231$). Указаны методы исследования, позволяющие получить результаты, соответствующие задачам исследования. Подробно изложены выбранные способы анализа и статистической обработки полученных данных, создание моделей прогнозирования, классификации, выявление линейных и нелинейных связей, обоснование их статистической значимости. Обзор литературы не оставляет сомнений, что диссертационное исследование обладает новизной. Две главы собственных результатов позволяют получить полное представление об особенностях гестации, осложненной ОНМК (инсультом или транзиторным нарушением мозгового кровообращения) и ХрНМК (ДЦЭ I-III ст.). Все сравнительные данные подкреплены сведениями о статистической значимости различий. Анализ полученных данных и разработка моделей прогнозирования вытекают из представленных результатов, обозначенных потенциальных предикторов. Научные положения, выводы и практические рекомендации логически вытекают из представленного материала, его анализа, достоверность которых не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Диссертационное исследование Шаповаловой О. А. обладает бесспорной новизной, так как расширены представления о том, что патогенез гестационных изменений, ассоциированных с ОНМК или ХрНМК, различен. Впервые дифференцированы различия особенностей гестации, ассоциированных с ОНМК или ХрНМК. Автор так же расширил представления о роли повышенного общего периферического сопротивления, патогенетического маркера ПЭ, в развитии ДЦЭ, сопряженного и особенностями периферического кровотока (индекса резистентности) маточных, глазничных, почечных артерий. Установлено, что ПЭ при отсутствии значимого нарушения гемодинамики сопряжена с риском ДЦЭ I - III ст. Показано, что и тяжелая и ранняя ПЭ не являются обязательным условием для нарушения мозгового кровообращения.

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения

Диссертационное исследование Шаповаловой О.А. представляет несомненную практическую значимость, так как разработан, внедрен и апробирован усовершенствован комплекс мероприятий по прогнозированию особенностей гестации, ассоциированных с острым (инсульт, транзиторная ишемическая атака) или хроническим (дисциркуляторная энцефалопатия вследствие преэклампсии), направленный на улучшение исхода беременности и родов. Согласно представленным сведениям, внедрение комплекса мероприятий способствовало к уменьшению на 13 % доли беременностей, осложненных ОНМК, направляемых на лечение в лечебное учреждение краевого уровня, в котором выполнялось исследование и апробировался комплекс. Предложенные рекомендации явились мерой своевременной диагностики ПЭ, осложненной ДЦЭ на стадии компенсации (ст. I), направить женщину в лечебное учреждение здравоохранения соответствующего уровня, принятия тактики последующего ведения, определения сроков и методов родоразрешения, предотвращая отрицательную динамику ДЦЭ. Предложенные рекомендации позволяют при отсутствии значимой артериальной гипертензии и/или протеинурии

диагностировать ПЭ, что чрезвычайно важно для профилактики последующих полиорганных нарушений с учетом бессимптомного течения ПЭ.

Важно, что полученные результаты исследования внедрены в работу акушерско-гинекологических отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края и могут рекомендоваться к применению в других учреждениях акушерско-гинекологического профиля. Материалы диссертационного исследования включены в учебный процесс, лекционный курс, практические занятия кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии факультета последипломной подготовки и переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России, представляют интерес и могут быть рекомендованы для использования на кафедрах соответствующего профиля в других медицинских ВУЗах.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертационная работа О. А. Шаповаловой имеет традиционную структуру, помимо введения, обзора литературы, главы, отражающей материал и методы исследования, представлены две отдельные главы собственных результатов, излагающие особенности гестации у женщин с ОНМК и ХрНМК, общая глава анализа, основывающаяся и представляющая высокоинформативные прогностические модели, заключительной главы, консолидирующей имеющиеся ранее и полученные данные по данной тематике, выводов и практических рекомендаций. Общий объем диссертации 166 страницы машинописного текста. В диссертационной работе представлены 40 таблицами, 53 рисунка, даны ссылки на 161 на источник литературных данных, 74 из которых отечественные, 87 - зарубежные.

Введение содержит полную информацию о дизайне исследования, четко определены цель, ясно сформулированы и логически выстроены задачи, указаны научная, теоретическая, практическая значимость исследования, четко

обозначены основные положения, выносимые на защиту. Даны сведения об апробации диссертационного исследования, публикации полученных данных.

Глава «Обзор литературы» является обоснованием выбора темы и дизайна исследования, так как представленные литературные источники, глубина основной части которых не превышала 1-5 лет, демонстрировали имеющиеся достижения и пробелы по изучаемому вопросу. Представлен анализ имеющихся сведений с краткими умозаключениями автора, какие перспективы имеются, отражая актуальность собственного исследования. Обзор не является перечислением сведений, а вовлекает читателя в незримую дискуссию, посвященную проблеме ОНМК и ХрНМК, обусловленных беременностью.

В главе «Материал и методы» ясно представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения пациенток, показан принцип формирования клинических групп, без излишеств представлены все методы, применимые в исследовании, строго соответствующие задачам исследования, обосновывающие представленные далее результаты. Общая мощность выборки репрезентативна. Даны четкие сведения об используемых методах статистического анализа данных, его интерпретации.

В одной из глав, представляющей собственные результаты исследований, изложены особенности гестации, ассоциированные с ОНМК. Автор представила убедительные данные, позволяющие дифференцировать риска инсульта и транзиторной ишемической атакой. Показано, что хронический вирусный гепатита «С» минимальной степени активности, более длительный интервал от появления жалоб до обращения к специалисту, уровень фибриногена, систолодиастолическое отношение скоростей кровотока артерии пуповины в III триместре беременности повышают риск инсульта. Даны региональные характеристики беременных с ОНМК в сравнение с ХрНМК, что принципиально важно при создании общей базы данных для всей страны в целом.

Имеется глава, представляющая сведения об особенностях беременности, ассоциированной с ПЭ, осложненной ДЦЭ. Предоставлены результаты, обосновывающие предикторную значимость маркеров ПЭ или функциональных

изменений при беременности для ХрНМК. Доказано, что тяжелая или ранняя ПЭ могут протекать без ДЦЭ, но ДЦЭ сопряжена с нарушениями гемодинамики в артерии пуповины; родоразрешение сопряжено с положительной динамикой в степени выраженности ДЦЭ, обусловленной ПЭ, однако не исключает сохранение признаков ДЦЭ III ст. вплоть до 3-4-х суток. Представленные результаты демонстрируют отсутствие предикторной значимости маркеров тяжелой ПЭ в прогнозировании развития ДЦЭ.

В отдельной главе представлено научное обоснование дифференцированного алгоритма прогнозирования особенностей гестации, ассоциированных с нарушением мозгового кровообращения. Шаповалова О.А. на основании представленных ранее статистически значимых данных, выборе потенциальных предикторов предоставила возможность проследить оценку предложенных математических моделей, основанных на бинарной логистической регрессии, дискриминантного анализа. Представлены не только уравнения регрессии, но и значимость модели, точность прогноза, дана графическая демонстрация с указанием переменных отклика, что не оставляет сомнений в правомочности моделей. Указаны значения каждого предиктора, разграничивающего риски того или иного бинарного исхода, обосновывающие практические рекомендации. Применяемый дискриминантный анализ позволил на основании высокоинформативных параметров дискриминировать пациенток с ПЭ с ДЦЭ и без нее, с ОНМК; выявить предикторные клиничко-лабораторные значения параметров, дифференцирующих беременных с гестационно обусловленным ОНМК или ХрНМК, и без него; клиничко-лабораторные критерии, дифференцирующие беременных с гестационно обусловленным ОНМК или ХрНМК.

Заключение позволяет консолидировать полученные результаты и обозначить перспективы для дальнейшего изучения данной проблематики. Выводы являются кратким изложением достигнутых результатов, полностью соответствуют цели исследования, являются подтверждением того, что каждая задача последовательно достигнута. Выводы не дублируют научные положения, лаконичны, обоснованы. Практические рекомендации кратко формируют

основные результаты исследования, имеющие важное прикладное значение, изложены ясно, адаптировано к применению в клинической деятельности.

Список литературы строго соответствует указанным в диссертационной работе ссылкам, глубина исследований представлена в основном диапазоном 1-5 лет, в равной мере отражает отечественные и зарубежные научные и клинические исследования, соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям.

Личный вклад соискателя в исследование состоит в прямом участии в разработке концепции и дизайна исследования, формулировке цели, задач, получении собственных данных, их анализе, интерпретации, окончательной формулировке выводов, предложений для практических рекомендаций, подготовке публикаций по выполненной работе.

Полнота изложения основных результатов в научной печати. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях краевого, общероссийского и международного уровня, основные и которых. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 – в журналах, рецензируемых ВАК. Публикации соответствуют теме диссертационного исследования, отражают основные результаты и положения.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

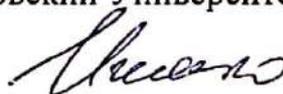
Заключение

Диссертация Шаповаловой Ольги Александровны на тему «Прогнозирование осложнений гестации при острых цереброваскулярных нарушениях, ассоциированных с беременностью», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой, на основании проведенных исследований, решена важная задача для акушерства и гинекологии – повышение эффективности диагностики осложнений гестации, ассоциированных с нарушением мозгового кровообращения, улучшение исходов беременности и родов.

Диссертация О. А. Шаповаловой полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в посл. Редакции постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
(шифр специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология)



И. В. Игнатко

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



И. В. Игнатко

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: +7 (499) 248-05-53
E-mail: rectorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская
Ольга Николаевна

« 20 » ноября 2019 г.

Сведения об оппоненте

по диссертации Шаповаловой Ольги Александровны на тему «Прогнозирование осложнений гестации при острых цереброваскулярных нарушениях, ассоциированных с беременностью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

Фамилия, Имя, Отчество, Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)
Игнатко Ирина Владимировна , гражданка РФ	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства	Доктор медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология	Профессор, член-корреспондент РАН	14.01.01 - акушерство и гинекология	<ol style="list-style-type: none"> 1. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Ибрагимова С.М. Полиморфизм гена ангиотензин –превращающего ферсента ACE существенно увеличивает риск преэклампсии // Биохимия. 2019. Т. 84. № 2. С. 281-287. 2. Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Belousova V.S., Ibragimova S.M. Genetic aspects of preeclampsia: the role of polymorphism in the gene of the renin–angiotensin system // Biochemistry (Moscow). 2019. Т. 84. № 2. С. 181-186. 3. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы

	<p>здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2</p>				<p>дифференциальной диагностики и мультитдисциплинарного ведения // <i>Акушерство, гинекология и репродукция</i>. 2019. Т. 13. № 1. С. 70-78.</p> <p>4. Timokhina E., Kuzmina T., Strizhakov A., Pitskhelauri E., Ignatko I., Belousova V. Maternal cardiac function after normal delivery, preeclampsia, and eclampsia: a prospective study // <i>Journal of Pregnancy</i>. 2019. Т. 2019. С. 9795765.</p> <p>5. Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Рябова С.Г. Перипартальная кардиомиопатия и "клинические маски" тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения // <i>Акушерство и гинекология</i>. 2017. № 11. С. 114-122.</p> <p>6. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Проценко Д.Н., Трошанский Д.В., Афанасьева Н.В., Игнатенко О.В., Ибрагимова С.М. Тромботическая микроангиопатия как проявление тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома // <i>Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии</i>. 2017. Т. 16. № 6. С. 89-92.</p>
--	--	--	--	--	--

					7. Игнатко И.В., Флорова В.С., Кузнецов А.С., Кузина Е.Ю. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017. Т. 4. № 4. С. 181-186.
--	--	--	--	--	--

Выше представленные данные подтверждаю и
согласна на обработку моих персональных данных:

Игнатко И.В. Игнатко И.В.

« 20 » ноября 2019 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, профессора кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская



Воскресенская Ольга Николаевна

« 20 » ноября 2019 г.

