



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО АГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

пр. Ленина, 40, г. Барнаул, 656038

Тел.(3852)566822, факс (3852) 566801,

E-mail: rector@agmu.ru; <http://www.asmu.ru>

ОКПО 01962853, ОГРН 1022201762164;

ИНН 2225003156, КПП 222501001

2021г. №

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной работе
и инновациям ФГБОУ ВО
«Алтайский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор биологических наук, доцент
А.Ю. Жариков



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Григорьевой Натальи Александровны на тему: «Прогнозирование развития преэклампсии в активном и позднем репродуктивном возрасте», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.10, созданный при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 –Акушерство и гинекология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Преэклампсия (ПЭ) является тяжелым осложнением беременности, родов и послеродового периода, одной из причин материнской и перинатальной смертности. В последние годы в Российской Федерации отмечено общее увеличение частоты развития ПЭ и ее тяжелых форм, соответственно увеличилась доля ПЭ в структуре материнской смертности с 9,4 до 15,6%. Утвердившийся тренд по увеличению возраста беременных и родильниц, как правило уже имеющих неблагоприятный «багаж» в виде значимой соматической патологии, позволяет предположить рост частоты преэклампсии и в последующие годы.

Вопросы этиологии и патогенеза ПЭ, несмотря на проведение многолетних международных исследований, остаются на сегодняшний день не до конца изученными и понятными. Принято считать, что в основе

клинических проявлений преэклампсии лежит неполноценная (поверхностная) инвазия трофобласта, который не смог разрушить мышечный каркас спиральных сосудов матки и лишить их способности к сокращению, что во второй половине беременности и приводит к каскаду патологических реакций и неизбежному «конфликту» между организмом матери и наполовину чужеродным ему плодным яйцом. Встает вопрос: почему инвазия трофобласта была не полноценной? На сегодняшний день считается, что в развитии ранней (до 34 недель) преэклампсии главную роль играет плодовый фактор, а при развитии поздней преэклампсии – материнский: генерализованное повреждение эндотелия сосудов материнского организма, лежит в основе нарушения второй волны инвазии трофобласта, а после появления третьего круга кровообращения, к ангиоспазму и нарушению микроциркуляции, гиперкоагуляции, активации системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности.

Своевременное родоразрешение, на сегодняшний день, единственный эффективный метод лечения преэклампсии, а часто и спасения жизни матери и ребенка. Однако, раннее формирование патологических изменений и длительное асимптомное течение ПЭ, препятствуют ранней диагностики резвившейся патологии, что часто приводит к запоздалой оценки степени тяжести преэклампсии, проведения адекватной первичной медикаментозной помощи, своевременной маршрутизации в стационар третьего уровня для родоразрешения.

Наличие простых, но доказательных маркеров развития преэклампсии позволило бы еще на доклиническом этапе выделить группу высокого риска, определить персонифицированную программу диспансерного наблюдения, своевременно определить срок и способно родоразрешения, тем самым улучшить акушерские и перинатальные исходы в данной группе пациенток.

Таким образом, выбранная Григорьевой Н.А. тема диссертационного исследования, посвященная повышению эффективности прогнозирования преэклампсии у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста, является актуальной и своевременной.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

В диссертационной работе Григорьевой Натальи Александровны впервые у беременных разных возрастных групп проведена дифференцированная оценка функционального состояния эндотелия сосудов при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии, что позволило определить ряд прогностических маркеров, определение которых в срок 20-22 недели беременности позволяет спрогнозировать развитие преэклампсии после 34 недель беременности. Чувствительность предлагаемых диагностических тестов составляет 81,8% - 93,1% (теста определения метаболитов оксида азота в крови составила 90,9%; теста

определения молекул межклеточной адгезии – 93,1%; теста определения эндотелина 1 -86,4%; теста определения тромбоспондина - 81,8%); специфичность от 79,0% до 84,6% (теста определения метаболитов оксида азота в крови составила 84,6%; теста определения молекул межклеточной адгезии -83,3%; теста определения эндотелина 1 - 80,7%; теста определения тромбоспондина - 79,0%).

Автором уточнена предикторная роль тромбоцитарного звена системы гемостаза в развитии поздней преэклампсии. Показано, что уменьшение числа тромбоцитов, увеличение их среднего объема, аизоцитоза и доли мегалотромбоцитов в 20-22 недели гестации, особенно у беременных старшей возрастной группы, следует рассматривать как значимый фактор риска развития преэклампсии после 34 недель беременности (чувствительность теста определения числа тромбоцитов в крови - 84%; теста определения среднего объема тромбоцита - 86,4%; теста определения показателя аизоцитоза тромбоцитов - 79,5%; теста определения числа мегалотромбоцитов - 88,6%; специфичность определения числа тромбоцитов в крови составила 80,7%; теста определения среднего объема тромбоцита-78,6%; теста определения показателя аизоцитоза тромбоцитов 77,8%; теста определения числа мегалотромбоцитов - 79,2%).

Впервые дифференцированно, с учетом возраста беременных, проведена оценка липидного спектра крови, состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови, содержания гормонов плаценты (плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола) при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии.

На основе полученных автором данных создан алгоритм определения группы высокого риска по развитию преэклампсии после 34 недель, указаны особенности диспансерного наблюдения данной группы пациенток.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установлено, что резервом повышения эффективности прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности является определение в 20-22 недели беременности уровня в крови маркеров дисфункции эндотелия - метаболитов оксида азота, эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии-1, а также показателей состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза (числа тромбоцитов, их среднего объема, показателя аизоцитоза тромбоцитов, доли мегалотромбоцитов).

Установлено, что повышение уровня эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии-1, уменьшение содержания метаболитов оксида азота в крови, изменение числа и функционального состояния тромбоцитов в 20-22 недели гестации может быть рассмотрено как доклиническое проявление поздней преэклампсии. Определение маркеров

эндотелиальной дисфункции, уровня и особенностей тромбоцитов в сроки 20-22 недели беременности позволяет зафиксировать врачу проблему на доклиническом этапе, сформировать группу высокого риска по развитию поздней преэклампсии, разработать персонифицированную программу диспансерного наблюдения с целью ранней диагностики клинических проявлений преэклампсии, своевременного решения вопроса о маршрутизации пациентки в стационар третьего уровня, для определения оптимального срока и способа родоразрешения. Все эти мероприятия в целом, возможно позволят снизить частоту развития тяжелых акушерских и перинатальных осложнений.

Таким образом, полученные результаты работы имеют научную новизну, теоретическую и практическую значимость.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ВЫВОДОВ

Диссертационная работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саратов), построено согласно четко разработанному дизайну, позволяющего достичь поставленную цель при реализации сформулированных задач.

Структура диссертационного исследования и способ изложения полученного материала позволяют проследить логику построения рабочей гипотезы, анализ собственных данных последовательно перетекает в умозаключения и резюме.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций определялись большим количеством единиц наблюдения (проспективное обследование 410 беременных: 210 активного и 200 позднего репродуктивного возраста), использованием современных методов статистической обработки цифрового материала, что позволило выявить новые прогностические маркеры развития поздней преэклампсии, позволяющие еще на доклиническом этапе сформировать группу риска, и оптимизировать программу диспансерного наблюдения беременных высокой группы риска по развитию преэклампсии с целью снижения у них частоты тяжелых акушерских и перинатальных осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логически обоснованы и полностью вытекают из полученных результатов.

КОНКРЕТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты диссертационного исследования имеют определенную новизну, интересны с научной точки зрения, являются важными для практического здравоохранения, особенно для специалистов акушеров-гинекологов поликлинического звена (женских консультаций), а также могут

быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов, в программах постдипломного обучения специалистов в области акушерства и гинекологии.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТЬ В ЦЕЛОМ, ЗАМЕЧАНИЯ ПО ОФОРМЛЕНИЮ

Диссертационное исследование Григорьевой Н.А. на тему: «Прогнозирование развития преэклампсии в активном и позднем репродуктивном возрасте» изложено в соответствии рекомендованных ГОСТ Р 7.0.11 - 2011 «Диссертация и автореферат диссертации».

Диссертационная работа Григорьевой Н.А. является завершенным трудом, построена по традиционному плану, изложена хорошим литературным языком на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 66 отечественных и 108 иностранных источников. Диссертационное исследование иллюстрировано 32 таблицами, что наглядно демонстрирует данные лабораторных исследований и улучшает восприятие материала.

Во введении определены актуальность проблемы, цель и задачи исследования. Цель исследования - повысить эффективность прогнозирования преэклампсии у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста на основе мониторинга показателей функционального состояния эндотелия сосудов и тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Задачи полностью соответствуют цели исследования и направлены на изучение функционального состояния эндотелия сосудов и тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии. Одним из направлений диссертационного исследования явилось выявление особенностей изменений гормонального баланса, а также белкового и липидного спектров крови у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии.

В 1 главе (обзор литературы) изложены современные представления о роли иммунологических механизмов в обеспечении процессов инвазии трофобласта и развитии преэклампсии. Описаны изменения функционального состояния стенки сосудов, коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза при физиологическом течении беременности и развитии преэклампсии. Данные литературы хорошо систематизированы, переход от одного раздела к другому логически обоснован. Затронутый в обзоре круг вопросов подчинен целям и задачам исследования. В целом обзор литературы дает четкое представление об актуальности темы исследования и состоянии изучаемой проблемы.

В главе 2 «Объем и методы исследования» подробно представлен дизайн исследования, сведения о численности выборки, принципах формирования клинических групп, обозначены критерии включения и исключения, использованные диагностические тесты. Статистические методы анализа полученных данных описаны в полном объеме и позволяют сориентироваться в способах их интерпретации.

В 3 главе «Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с физиологическим течением беременности и беременных с преэклампсией в активном и позднем репродуктивном возрасте» показано, что пациентки позднего репродуктивного возраста, первородящие или имеющие длительный интергенетический интервал перед предстоящими повторными родами, отягощенный семейный анамнез по развитию преэклампсии и/или сердечно-сосудистым заболеваниям, составляют группу высокого риска по развитию поздней преэклампсии.

В 4 главе «Закономерности изменений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии» проведено изучение уровня ряда маркеров эндотелиальной дисфункции в крови женщин групп сравнения, показано, что вне зависимости от возраста в группе беременных с преэклампсией уже в сроках 20-22 недели гестации имеет место значимое повышение уровня ЭТ-1, sICAM, TSP на фоне снижения метаболитов NO крови.

При изучении состояния тромбоцитарного звена гемостаза авторов установлено, что уже на доклинической стадии ПЭ (в 20-22 недели беременности) имеет место снижение общего числа тромбоцитов крови, при повышении доли мегалотромбоцитов и степени анизоцитоза тромбоцитов. Все вышеуказанные маркеры, по мнению автора, помогут быть рассмотрены как предикторы развития поздней преэклампсии.

В 5 главе описано состояние регионарного кровотока в системе матка-плацента-плод у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии. Установлено, что повышение индекса резистентности в маточных артериях и артериях пуповины в срок гестации 20-22 недели может быть рассмотрен как один из маркеров развития преэклампсии после 34 недель гестации.

В 6 главе показаны результаты исследования гормонального профиля (лактогена, прогестерона, эстриола), а в главе 7 - белкового и липидного обмена у женщин активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии ПЭ. Показано, что уровень вышеуказанных показателей в крови беременных активного и позднего репродуктивного возраста в 20-22 недели беременности значимо не различаются от таковых при физиологическом течении беременности.

Глава «Заключение» представляет собой обобщение всех глав диссертации, проводится сравнительный анализ собственных результатов с

ранее представленными в научной литературе, что позволяет глубже понять научную новизну работы, убедиться, что задачи выполнены, цель достигнута, имеется основа для разработки практических рекомендаций.

Выводы соответствуют поставленным задачам и цели, а практические рекомендации являются логическим завершением проведенного исследования. На защиту вынесено четыре положения, данные, изложенные в главах, посвященных результатам собственных исследований, четко и последовательно раскрывают каждое из них.

Личный вклад соискателя в исследование состоит в сборе первичного материала, обобщении, анализе и внедрении результатов работы в практику. Все научные положения и выводы сформулированы автором лично.

СООТВЕТСТВИЕ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат полностью соответствует основным данным представленным в диссертации и отражает ее наиболее существенные положения, выводы и практические рекомендации.

ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ОПУБЛИКОВАННЫХ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

Основные результаты исследования диссертации в полном объеме представлены в 22 научных работах, включая главу в монографии, и 5 работ, опубликованных в научных журналах, которые рекомендованы ВАК для опубликования основных научных результатов диссертационных исследований.

Существенных замечаний по содержанию диссертации и автореферата, которые бы поставили под сомнение основные выводы диссертационной работы, у нас нет, однако хотелось бы вынести на обсуждение следующие вопросы:

1. Сроки манифестации и клинические проявления преэклампсии у пациенток основной группы? Если различия от возраста беременных?
2. Каким беременным Вы рекомендуете проводить исследование уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1, sICAM, TSP, метаболиты NO) в 22 недели беременности и какова экономическая и практическая составляющая этих исследований?
3. Как конкретно меняется программа диспансерного наблюдения пациенток разных возрастных групп, входящих в группу высокого риска по развитию преэклампсии: частота оценки системы гемостаза и её объем, фетометрии и допплерометрии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Григорьевой Натальи Александровны «Прогнозирование развития преэклампсии в активном и позднем репродуктивном возрасте», представленная на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 - акушерство и гинекология, является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение актуальной задачи акушерско-гинекологической практики - повышения эффективности доклинического прогнозирования развития преэклампсии у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста.

По своей актуальности, методическому уровню и объему проведенных исследований, а также научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Григорьевой Натальи Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Диссертация и отзыв о научно-практической значимости диссертации обсуждены и одобрены на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, протокол № 4 от 06 апреля 2021 года.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО
ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.01- акушерство и гинекология),
доцент

С.Д. Яворская Светлана Дмитриевна

Подпись Яворской С.Д. заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России)

Адрес: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел. 8 (3852) 566-800, факс 8 (3852) 566-801 E-mail: rector@agmu.ru



В диссертационный совет Д 208.008.10
при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
по диссертации Григорьевой Натальи Александровны на тему
«Прогнозирование развития преэклампсии в активном и позднем
репродуктивном возрасте», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

Полное название организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное название организации	ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ
Руководитель организации	и.о. ректора Шереметьева Ирина Игоревна доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, утвердившего отзыв ведущей организации	Жариков Александр Юрьевич Доктор биологических наук, доцент И.о. проректора по научной работе и инновациям
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Яворская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Профилактика тяжелых преэклампсий за счет индивидуальной прегравидарной подготовки/Фадеева Н.И., Белинина А.А., Ремнева О.В., Яворская С.Д., Игитова М.Б. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018.-Т. 17. -№ 4.- С. 72-76. 2. Связь преэклампсии с носительством полиморфного гена serpine1 (pai-1-675 g4/g5). Систематический обзор. Метаанализ /Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Горбачева Т.И., Яворская С.Д., Момот А.П.///Проблемы репродукции. 2016. - Т. 22. № 4. С. 115-122. 3. Яворская С.Д., Николаева М.Г. Течение и исходы беременности у пациенток старшего репродуктивного

возраста // /Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. -2016.- Т. 18. -№ 11.- С. 58-60.

4. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Алгоритмы обследования в группах риска/А.П.Момот, М.Г.Николаева, Г.В.Сердюк и др. //Тромбоз, гемостаз, реология.--2019.- №4 (80).-С.80-130.

5. Особенности активации свертывания крови при развитии преэклампсии/ М.Г.Николаева, А.П.Момот, В.Ю.Терехина и др./Гематология и трансфузиология.-2020.-Т.65 (51).-С.190.

Адрес ведущей организации

Индекс	656038
Объект	ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России
Город	Барнаул
Проспект	Ленина
Дом	40
Телефон	(3852) 566-822
e-mail	rector@agmu.ru
Web-сайт	https://asmu.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

И.о. проректор по научной работе и инновациям
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Алтайский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор биологических наук, доцент

