

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Дубровиной Светланы Олеговны на диссертацию Григорьевой Натальи Александровны на тему: «Прогнозирование развития преэклампсии в активном и позднем репродуктивном возрасте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Григорьевой Н.А. посвящена крайне важной проблеме современного акушерства - преэклампсии (ПЭ), развитие которой угрожает здоровью и жизни матери и плода. Современные клинические протоколы определили тактику диагностики и лечения, сроков и методов родоразрешения женщин с ПЭ в зависимости от ее тяжести.

Актуальной задачей является прогнозирование развития ПЭ, поскольку манифестация ПЭ и развивающиеся тяжелые осложнения угрожают долгосрочными последствиями для здоровья женщины, прогнозирование ПЭ является мерой предотвращения развития значительных полиорганных нарушений. В то же время правильная маршрутизация беременных с высоким риском развития ПЭ позволит снизить риск развития акушерских и перинатальных осложнений.

В настоящее время предложены многочисленные подходы к прогнозированию ПЭ на основании общеклинических, гормональных, иммунологических, биохимических, генетических и других методик. Однако существующая проблема своевременной диагностики ПЭ не решена, что обосновывает продолжение поиска путей решения данного вопроса.

Современная тенденция по увеличению возраста беременных определяет необходимость дифференцированных подходов к прогнозированию ПЭ у женщин, возраст которых сопряжен с накопительным эффектом воздействия

неблагоприятных факторов внутренней и внешней среды, развившимися дисфункциями и экстрагенитальными заболеваниями. Таким образом, актуальность настоящего исследования не подвергается сомнению.

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

Диссертационное исследование имеет логически выстроенную классическую структуру, в котором сформулированы цель и задачи исследования. Диссертационная работа выполнена на ёмкой выборке ($n = 410$) с четкой формулировкой критериев включения и исключения при формировании клинических групп, тщательным анализом клинических, инструментальных и лабораторных данных включенных в исследование беременных. Выбранные методы исследований адекватны для получения результатов, интерпретация которых соответствует поставленным цели и задачам. Методы статистического и математического анализа данных соответствуют современным мировым подходам, обосновывают правомочность формулировки научных положений, выводов. Практические рекомендации вытекают из представленного клинического материала, соответствуют выводам и научным положениям, имеют прикладную значимость для клинической практики.

Адекватная статистическая обработка полученной информации, чёткое представление обобщенного материала в виде таблиц, детальность его описания позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения. Представляют новизну сведения о возможностях выявления задолго до развития клинических проявлений ПЭ предикторов ее развития - маркеров эндотелиальной дисфункции (метаболитов оксида азота, эндотелина-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии-1) и

нарушений со стороны тромбоцитарного звена гемостаза. Автором показано, что предиктором развития преэклампсии после 34 недель беременности является наличие дисфункции эндотелия сосудов в 20-22 недели беременности, выраженной в большей степени у беременных позднего репродуктивного возраста.

Впервые в диссертационном исследовании проведено детальное изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии. Выявленная диссертантом на доклинической стадии преэклампсии (в 20-22 недели беременности) активация тромбоцитарного звена системы гемостаза, о которой свидетельствует повышение доли мегалотромбоцитов, показателя аизоцитоза тромбоцитов, среднего размера тромбоцита, выраженные в большей степени у беременных позднего репродуктивного возраста, позволяет прогнозировать у них развитие ПЭ после 34 недель беременности.

Представляют интерес сведения о дифференцированных особенностях изменений функционального состояния эндотелия и тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с доклинической стадией ПЭ в активном и позднем репродуктивном возрасте.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные результаты имеют чрезвычайную важность для практического здравоохранения. Автором работы предложено в качестве предикторов развития ПЭ использовать при сроке беременности 20-22 недели чувствительные и специфичные тесты наличия дисфункции эндотелия и состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза. При установлении высокого риска развития преэклампсии согласно анамнестическим данным и при выявлении доклинических маркеров развития преэклампсии рекомендован четкий алгоритм обследования и наблюдения беременной - показано более частое консультирование с углубленным обследованием

системы гемостаза, допплерометрией кровотока, выявлением микроальбуминурии.

Выявление беременных группы высокого риска по развитию ПЭ позволит обеспечить их правильную маршрутизацию, при необходимости - госпитализацию беременной в акушерский стационар 3-го уровня и своевременное родоразрешение.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» и ГАУЗ «Энгельсский перинатальный центр» (г. Энгельс). Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, а также кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФБГОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Практические рекомендации позволяют в условиях женских консультаций и перинатальных центров выявлять предикторы развития ПЭ и своевременно проводить необходимые лечебно-диагностические мероприятия. На основании полученных автором работы данных предложен алгоритм ведения беременных активного и позднего репродуктивного возраста, предусматривающий выявление маркеров дисфункции эндотелия и показателей активации тромбоцитарного звена гемостаза на доклинической стадии ПЭ, а также принципы адекватной маршрутизации пациенток с высоким риском развития преэклампсии - направление их в акушерский стационар 3-го уровня и своевременное родоразрешение.

Выводы и практические рекомендации, представленные автором работы, могут быть использованы в учебном процессе медицинских вузов, при последипломной подготовке специалистов в области акушерства и гинекологии.

Содержание диссертации, оценка ее завершенности

Диссертация Н.А.Григорьевой состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений, заключительной главы, представляющей вклад полученных сведений в имеющийся общемировой опыт, выводов и практических рекомендаций. Общий объем диссертации 127 страниц машинописного текста, работа иллюстрирована 32 таблицами. Иллюстративный материал документирует полученные результаты и делает их наглядными.

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, ясно определена цель, чётко сформулированы задачи исследования, определена научная новизна и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, отражены сведения об апробации материалов.

Первая глава представлена обзором литературы по соответствующей тематике и направленности диссертационного исследования. Список источников литературы включает в себя 66 отечественных и 108 иностранных ссылок. Представленные литературные научные данные, посвященные теме диссертационного исследования, показывают не только имеющиеся достижения, но и обосновывают выполнение настоящего исследования, выбор методологии, демонстрируют новизну полученных данных. Обзор написан литературным языком, позволяет читать данную главу легко, с интересом.

В главе 2 в достаточном объеме изложен материал и представлены отобранные методы исследования. Изложены сведения, позволяющие составить ясное представление о дизайне исследования, критериях включения и исключения пациенток, принципе формирования клинических групп. Мощность выборки адекватна дизайну, позволяет интерпретировать результаты, на основе которых сформулированы научные положения, выводы, рекомендации.

В главе 3 автором в полном соответствии с задачами исследования представлены собственные результаты. Диссертант представляет данные об

анамнестических особенностях пациенток с преэкламсией в активном и позднем репродуктивном возрасте, особенностях течения беременности, позволивших установить диагноз умеренной ПЭ у пациенток основных групп наблюдения. Результаты изложены в соответствии с клиническими группами, подкреплены таблицами данных, в которых представлена статистическая значимость имеющихся различий или доказано их отсутствие.

В главе 4 «Закономерности изменений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии» автором работы выявлены признаки дисфункции эндотелия сосудов на доклинической стадии ПЭ в 20-22 недели беременности, что позволило прогнозировать развитие преэклампсии у пациентки после 34 недель беременности. Установлено, что чувствительность использованных тестов определения маркеров дисфункции эндотелия составила 81,8% - 93,1%, специфичность указанных тестов – 79,0% - 84,6%.

В работе впервые проведено детальное изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии. Выявленное автором работы повышение доли мегалотромбоцитов, показателя анизоцитоза тромбоцитов, среднего размера тромбоцита указывает на активацию тромбоцитарного звена системы гемостаза у беременных активного и позднего репродуктивного возраста на доклинической стадии преэклампсии, в 20-22 недели беременности, что позволяет прогнозировать у них развитие ПЭ после 34 недель беременности.

Установлено, что чувствительность использованных тестов оценки тромбоцитарного звена гемостаза составила 79,5%-88%, специфичность указанных тестов – 77,8% - 80,7%.

Каждый из подразделов имеет краткое резюме, позволяющее составить

представление о значимости представленных данных и их роли в последующей формулировке окончательных выводов.

В 5 главе работы установлена значимость нарушений кровотока в системе «Мать-плацента-плод» у беременных активного и позднего репродуктивного возраста на доклинической стадии преэклампсии (в срок гестации 20-22 недели) для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности.

В 6 и 7 главах автором проведено изучение гормонального баланса и метаболического статуса у обследованных пациенток, при этом достоверных различий уровня плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола, показателей состояния белкового и липидного спектров крови при физиологическом течении гестации и при доклинической стадии ПЭ в 20-22 недели гестации не выявлено, в связи с этим указанные показатели не могут быть использованы в качестве предикторов развития ПЭ.

В заключении анализируются полученные результаты, на основе данных литературы обсуждаются новые клинико-лабораторные подходы к повышению эффективности прогнозирования ПЭ у беременных активного и позднего репродуктивного возраста. Анализ результатов собственных исследований позволил автору дать обоснование использования таких предикторов развития ПЭ, как признаки дисфункции эндотелия и активация тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Выводы работы соответствуют поставленным задачам исследования, сформулированы четко, последовательно, подтверждены достоверными результатами, полученными в процессе проведения научной работы, являются логическим завершением научного исследования.

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.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Григорьевой Н.А. и её оформлению нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

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

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты исследования диссертации в полном объеме представлены в 22 научных работах, из них 5 в научных журналах, которые включены ВАК в перечень рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор срока 20-22 недели для прогнозирования развития ПЭ в разработанном Вами алгоритме акушерской тактики?
2. Какова стоимость предлагаемого Вами определения предикторов развития ПЭ в расчете на 1 пациентку?
3. Какая, на Ваш взгляд, превентивная подготовка должна быть проведена для профилактики развития ПЭ?

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 повышения эффективности прогнозирования преэклампсии у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста, что имеет важное научно-практическое значение в акушерстве.

По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований,

а также научной новизне, практической значимости, методическому уровню 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 (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология), профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дубровина Светлана Олеговна

 « 28 » апреля 2021г.

Подпись С.О.Дубровиной заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

 Сапронова Наталья Германовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29
Тел. +7(863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru

Сведения

об официальном оппоненте докторе медицинских наук (14.01.01- акушерство и гинекология), профессоре Дубровиной Светлане Олеговне по диссертационной работе Григорьевой Натальи Александровны на тему: «Прогнозирование развития прэклампсии в активном и позднем репродуктивном возрасте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология в диссертационном совете Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

№ п/п	Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень с указанием цифра специальности, по которой защищена диссертация	Ученое звание по специальности, кафедре	Основные работы по теме диссертации за последние 5 лет
1.	Дубровина Светлана Олеговна	1967 Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава)	доктор медицинских наук, 14.01.01- акушерство и гинекология, медицинские науки	профессор	<p>1. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В. Ранние предикторы прэклампсии//Акушерство и гинекология.- 2018. - № 10, -С. 47-51.</p> <p>2. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В. Раннее прогнозирование прэклампсии (обзор литературы) //Проблемы репродукции. -2018. -Т. 24. -№ 3,- С. 67-73.</p> <p>3. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С. Ранние прогностические маркеры прэклампсии//Гинекология. -2016. -Т. 18. -№ 5,-С. 38-43.</p> <p>4. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Тикиджиева В.Ю., Гимбут В.С. Циркулирующие прогностические биомаркеры прэклампсии // РМЖ. -2015. - № 14. -С. 810-813.</p> <p>5. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С.Ранние прогностические маркеры прэклампсии//Уральский медицинский журнал. -2016. - № 11 (144) -С. 16-20.</p>

			России), г. Ростов-на-Дону, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1				6. Дубровина С.О., Мухалханова Ю.С., Плигина Е.В. Способ прогнозирования развития презклампсии в поздние сроки беременности. Патент на изобретение RU 2691114 C1, 11.06.2019. Заявка № 2018109875 от 20.03.2018.
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор

Дубровина Светлана Олеговна

Подпись С.О.Дубровиной заперяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Сапронова Наталия Германовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Иахиеванский, 29
Тел. +7(863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru

Председателю совета по защите диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук
Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России,
д.м.н., профессору Стаценко М.Е.

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Дубровина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук (14.01.01- акушерство и гинекология), профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выражаю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертационной работе 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 в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданном при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Согласна на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку. Не являюсь членом экспертного совета ВЛК. Не являюсь работником организации, где выполнялась работы или работает соискатель, его научный руководитель.

Профессор кафедры акушерства и
гинекологии ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Подпись Дубровиной С.О. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России, д.м.н., доцент



Дубровина Светлана Олеговна

Сапронова Н.Г.