

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Андреевой Маргариты Дарчовны на диссертацию Гайской Ольги Викторовны на тему «Клинико-диагностическое значение специфических маркеров при угрожающем выкидыше у беременных в первом триместре» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - «Акушерство и гинекология»

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы Гайской Ольги Викторовны является актуальной в связи с тем, что, несмотря на большое количество имеющейся информации о патогенетических механизмах угрожающего выкидыша и невынашивания беременности, а также мероприятий, предпринимаемых для их предотвращения, частота угрозы прерывания беременности составляет 15-20%, и неблагоприятно заканчивается каждая пятая беременность. Угроза прерывания в эмбриональном периоде – наиболее частое осложнение гестационного процесса, обуславливающее неблагоприятные перинатальные исходы. В России, как и во всех европейских странах, наблюдается тенденция к депопуляции, и каждая доношенная здоровая беременность является ценностью государственного масштаба.

Расширение представлений о механизмах формирования угрозы прерывания и невынашивания беременности с целью поиска путей их преодоления является основной задачей исследований в сфере акушерства и гинекологии. В последние годы широко обсуждаются роли витамина D и мелатонина в осуществлении репродуктивной функции, имеется большая доказательная база их влияния на инициацию и поддержание гестационного процесса. Сосудистый эндотелиальный фактор роста является ключевым сигнальным белком, обеспечивающим полноценный ангиогенез, необходимый для благоприятного течения беременности. Увеличение его количества в сыворотке крови можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию в ответ на гипоксию. Изучение изменений данных показателей, а также их взаимосвязи при физиологическом течении беременности, угрожающем выкидыше и неблагоприятном исходе актуально, так как позволит не только

прогнозировать течение гестационного процесса, но и осуществлять своевременные терапевтические мероприятия.

Изменения, происходящие в децидуальной ткани на локальном уровне, отражают суть патологического явления. С этой точки зрения перспективна оценка популяции тучных клеток с определением протеазного профиля. Тучные клетки ответственны за формирование и поддержание воспалительного процесса, изменения архитектоники тканей, ремоделирование сосудистой сети, фиброобразование, доказано их участие в имплантации и поддержании беременности. Резюмируя, проблема невынашивания беременности была и остается первостепенной в акушерстве и гинекологии и требует к себе пристального внимания.

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

Научные положения, сформулированные в диссертации Гайской О.В., обоснованы ввиду большого объема выборки, использования современных методов диагностики и научно-исследовательских методик, грамотного математического обсчета. Автором было проанализировано большое количество литературных источников, отражающих состояние изучаемого вопроса в настоящий момент, комплексно обследовано 160 беременных женщин в эмбриональном периоде. В работе были применены новейшие иммуногистохимические методики. На основании результатов, полученных после обработки массива данных, автором были сформулированы выводы и практические рекомендации, имеющие большое значение как для практического здравоохранения, так и для науки. Научные положения работы, выносимые на защиту, в полном объеме раскрывают тему диссертационного исследования и научно обоснованы.

Научная новизна

В диссертационной работе на основании специально разработанных опросников установлены основные факторы риска возникновения осложнений гестационного процесса, что позволяет прогнозировать течение каждой конкретной беременности и своевременно осуществлять терапевтические мероприятия с целью улучшения перинатальных исходов. В исследовании установлено, что снижение уровня витамина D плазмы крови и увеличение концентрации VEGF сыворотки ассоциированы с высоким риском развития угрожающего выкидыша и неразвивающейся беременности. Впервые была произведена оценка популяционного состава тучных клеток в децидуальной ткани женщин с неразвивающейся беременностью в сравнении с децидуальной тканью, полученной после прерывания физиологической беременности по желанию женщины. Выявлено увеличение количества и активности триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток с возрастанием удельного веса последних.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Диссертационная работа Гайской О.В. имеет большую научную и практическую ценность, так как, расширяя представления о патогенетических механизмах невынашивания беременности, позволяет прогнозировать вероятность развития осложнений гестационного процесса в каждом конкретном случае и своевременно их профилактировать. В работе разработан алгоритм, позволяющий грамотно вести беременность, что не только положительно сказывается на перинатальных исходах, но и экономически целесообразно для работы медицинских учреждений.

Определение статуса витамина D у беременных женщин групп риска, выявленных при использовании разработанных в исследовании опросников, целесообразно, так как позволяет просчитать вероятность возникновения угрожающего выкидыша и неразвивающейся беременности. Своевременное назначение колекальциферола уменьшит риск данных осложнений гестации.

Определение VEGF сыворотки крови имеет большое прогностическое значение в плане формирования неразвивающейся беременности, что также ценно для практического здравоохранения ввиду выбора активной тактики ведения и, в случае свершившегося осложнения, скорейшей эвакуации

погибшего плодного яйца.

Иммуногистохимическое исследование образцов децидуальной ткани с целью оценки числа, активности и протеазного профиля тучных клеток расширило представления о механизмах формирования неразвивающейся беременности на молекулярно-клеточном уровне. Полученные результаты демонстрируют увеличение активности и возрастание числа триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток с увеличением удельного веса последних. Выявлена обратная зависимость между концентрацией витамина D плазмы и количеством и степенью дегрануляции тучных клеток. Учитывая вышесказанное, участие тучных клеток в развитии осложнений беременности неоспоримо, что делает их перспективной мишенью для фармакотерапии.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 139 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включает 12 таблиц и 22 рисунка. Список литературы состоит из 196 литературных источников, из которых 72 – на русском языке, а 124 – работы зарубежных авторов.

Цели и задачи исследования четко сформулированы автором, благодаря критическому анализу большого массива современных литературных данных. Основной целью диссертационной работы является улучшение клинических исходов у женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре беременности путем совершенствования (индивидуализации) дифференцированных подходов к тактике ведения угрозы прерывания беременности. Задачи исследования соответствуют цели. Выводы логично истекают из поставленных задач.

Обзор литературы (глава 1) подробно раскрывает состояние изучаемой проблемы в настоящий момент. Автором детально изложены причины, приводящие к угрожающему выкидышу и невынашиванию беременности, проанализированы патогенетические механизмы, способствующие и препятствующие возникновению осложнений гестации. Отдельно приведены сведения, отражающие роли витамина D, мелатонина, VEGF и тучных клеток

децидуальной ткани в осуществлении репродуктивной функции.

Во второй главе (материалы и методы) автором представлен дизайн исследования, дана характеристика группам пациенток, принявшим участие в исследовании, приведены критерии включения и исключения. Подробно описаны методы, включающие сбор анамнеза, общеклинические, инструментальные и лабораторные диагностические мероприятия, а также иммуногистохимические методики исследования плазмы, сыворотки крови, мочи и образцов децидуальной ткани. Приведены статистические методы обработки результатов.

Использованные в диссертационной работе методы и методики современные, высокоинформативны и объективны, что свидетельствует о высокой достоверности полученных результатов и выводов.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» изложены анамнестические данные, приведены результаты объективных, лабораторных и диагностических исследований, а также специальных методов, примененных в работе. Автором проанализированы особенности преморбидного фона, ассоциированные с риском возникновения гестационных осложнений: высокий уровень невротизации с выраженными негативными переживаниями, руководящая должность беременной, избыточная масса тела и ожирение, наличие хронических экстрагенитальных заболеваний, ВЗОМТ, последствия воспалительных и травматических повреждений матки. В работе приводятся данные, свидетельствующие о значительном вкладе мужского фактора в формирование проблемы.

Установлено, что снижение концентрации 25(OH)D плазмы крови ниже 24,76 нг/мл является независимым фактором риска развития угрожающего выкидыша, а ниже 19,95 нг/мл – неразвивающейся беременности. Уровень VEGF достоверно повышен при остановке развития гестационного процесса. Показана отрицательная корреляционная связь между уровнем 25-гидроксикальциферола в плазме крови и уровнем VEGF.

Приведены результаты иммуногистохимических исследований образцов децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и при физиологическом ее течении. Популяция тучных клеток при неразвивающейся беременности значительно больше, активность дегрануляции выше, спектр

протеаз изменен в сторону относительного преобладания химазы.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов диссертационной работы. Диссертантом обоснована необходимость индивидуального подхода к каждой пациентке согласно степени риска формирования возможных осложнений гестационного процесса и комплексной оценки с учетом иммуногистохимических показателей. Изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности на молекулярно-клеточном уровне являются неотъемлемой частью патогенеза заболевания, что позволяет рассматривать тучные клетки как перспективную мишень для фармакотерапии на реабилитационном этапе. На основании материалов, полученных в работе, разработан алгоритм ведения пациенток на прегравидарном этапе и в эмбриональном периоде первого триместра беременности.

Объем проведенного исследования достаточен, статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы. Сформулированные выводы соотношены с поставленными задачами.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 6 опубликованных работах, из которых 3 работы входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК.

Замечания по диссертационной работе

Выполненная Гайской Ольгой Викторовной диссертационная работа не вызывает каких-либо принципиальных замечаний по своему содержанию и оформлению.

Заключение

Диссертационная работа Гайской Ольги Викторовны на тему «Клинико-диагностическое значение специфических маркеров при угрожающем выкидыше у беременных в первом триместре» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии - оптимизация подходов к диагностике и

профилактике невынашивания беременности. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент –

профессор кафедры акушерства, гинекологии

и перинатологии ФПК и ППС

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

главный внештатный специалист

по акушерству и гинекологии

МЗ Краснодарского края

доктор медицинских наук, доцент

(специальность 14.01.01

акушерство и гинекология)

 Андреева Маргарита Дарчовевна

350063, Россия, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина 4,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Минздрава России

Тел. +78612686850, e-mail: corpus@ksma.ru, www.ksma.ru

Подпись заверяю

