

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента,
заведующего кафедрой патологической физиологии**

**Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования**

**«Пермского государственного медицинского университета имени
академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения**

Российской Федерации

Гуляевой Инны Леонидовны

на диссертацию Дятловой Ларисы Ивановны на тему:

**«Недоношенная беременность при преждевременном разрыве плодных
оболочек: факторы риска и механизмы развития, патогенетическое
обоснование оптимизации пролонгации гестации», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности**

14.03.03 Патологическая физиология

Актуальность избранной темы

Актуальность избранной темы не вызывает сомнения. До настоящего момента инициация более 50% преждевременных родов связана с несостоятельностью плодных оболочек и с несвоевременным излитием околоплодных вод. В исследованиях отечественных и зарубежных авторов постоянно предпринимаются попытки установления этиологических факторов и факторов риска развития указанной патологии гестации, тем не менее эти сведения оставались длительное время не систематизированными. В рецензируемой диссертационной работе Л.И. Дятловой установлена взаимосвязь между этиологическими факторами, факторами риска и развитием преждевременных родов, обусловленных дородовым излитием околоплодных вод, а также сформулирована обоснованная концепция патогенеза невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Остается дискуссионным и вопрос относительно тактики ведения пациенток с недоношенной беременностью при преждевременном разрыве плодных оболочек: активное родоразрешение или выжидательная тактика, т.е. пролонгация гестации. Безусловно, эти проблемы решаются индивидуально в зависимости от многих факторов, в частности имеют значение показатели общесоматического и акушерских статусов, функционального состояния плода. В тоже время требуют дальнейшей оптимизации разработанные федеральными инструктивными документами критерии оценки сроков эффективной пролонгации недоношенной беременности в условиях дородового излития околоплодных вод и ее завершения. Указанные проблемы находят решение в данном диссертационном исследовании.

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

Результаты диссертационного исследования нашли отражение в восьми положениях, выносимых на защиту. Все положения сформулированы на основе анализа большого объема комплексных клинико-лабораторных исследований с использованием современных методов диагностики, а также оценки характера системных метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод» до и в динамике пролонгации гестации с использованием современных методов статистической обработки данных. Так, для обоснования первого положения диссертационного исследования, включающего данные относительно частоты встречаемости, этиологических факторов и факторов риска развития изучаемой патологии гестации было обследовано 512 пациенток с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек. Для решения вопроса о роли влияния пролонгации гестации на характер и механизмы развития функциональных и метаболических расстройств у матери и плода была

сформирована группа из 176 беременных со сроками гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней, у которых в соответствии с инструктивными документами была применена выжидательная тактика ведения гестации. Однако у 28 пациенток в течение первых дней пролонгации гестации возникли осложнения, что потребовало срочного родоразрешения.

Таким образом, динамическое наблюдение, включающее комплекс клинико-лабораторных показателей, соответствующих стандартам ведения данной патологии гестации, а также функциональных и метаболических изменений в системе «мать – плацента – плод» в процессе выжидательной тактики ведения недоношенной беременности проведено в группе из 148 пациенток. Результаты этих исследований, выполненных с использованием современных методов – спектрофотометрии, проточной цитофлуориметрии, иммуноферментного анализа, сканирующей электронной микроскопии – нашли отражение в 3-8 положениях, выносимых на защиту.

Достоверность и научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, обладают научной новизной. Впервые в результате анализа катamnестических данных значительного контингента пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек, определены и систематизированы факторы риска развития указанной патологии гестации. Установлена значимость предшествующих и сопутствующих заболеваний воспалительной природы генитальной и экстрагенитальной патологии, гипоксических состояний.

На основе изучения микробиоценоза влагалища и цервикального канала с использованием современных методов диагностики, в том числе и полимеразной цепной реакции, подтверждена значимость нарушения микроэкологии генитального тракта как одного из этиологических факторов

формирования несостоятельности плодных оболочек. Проведенное впервые изучение ультраструктуры плацентарного ложа, плаценты и плодных оболочек свидетельствовало о глубоких морфофункциональных повреждениях всего маточно-плацентарного комплекса, предшествующих преждевременному отхождению околоплодных вод при недоношенной беременности.

В рецензируемом диссертационном исследовании в процессе выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при дородовом излитии околоплодных вод проведено динамическое наблюдение традиционно используемых в акушерской практике показателей общесоматического, акушерского статусов, впервые осуществлен мониторинг состояния иммунного, цитокинового, метаболического статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза.

Автор впервые установил, что, несмотря на чрезвычайную гетерогенность этиологических факторов и факторов риска невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек, пусковым механизмом формирования указанной патологии является развитие оксидативного стресса. Активация процессов свободнорадикального окисления вызывает дестабилизацию биомембран клеток различной морфофункциональной организации и межклеточного вещества на фоне относительной недостаточности антиоксидантных механизмов защиты в системе «мать-плацента-плод». Последнее приводит к прогрессированию аутоинтоксикации.

Избыточное образование активных форм кислорода, продуктов липопероксидации является одним из ведущих патогенетических факторов нарушений метаболического, иммунного, цитокинового статусов, эндотелиальной дисфункции, свойственных синдрому системного воспалительного ответа.

Установлено, что показатели метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод» могут быть использованы в качестве высокочувствительных объективных критериев формирования грубых воспалительно-деструктивных процессов в фетоплацентарном комплексе при пролонгации гестации, опережающих нарастание содержания в крови острофазных белков, развитие нейтрофильного лейкоцитоза, нарушений функциональной активности сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Таким образом, в диссертационном исследовании сформулирована отсутствующая до настоящего времени концепция невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек, согласно которой в основе преждевременных родов, инициированных дородовым излитием околоплодных вод, лежат метаболические и функциональные изменения в системе «мать – плацента – плод», которые требуют адекватной современной коррекции.

Статистическая обработка результатов проведена в полном соответствии с современными требованиями к анализу результатов научных исследований. Достаточный объем материала, адекватность методов анализа поставленным задачам, репрезентативность групп обследованных, математическая обработка полученных данных позволили сделать обоснованные выводы, логично вытекающие из содержания работы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость для науки и практики полученных автором результатов неоспоримы, поскольку они отражают новую концепцию патогенеза невынашивания беременности, обусловленного глубокими функциональными и метаболическими расстройствами в системе «мать – плацента – плод», и развития несостоятельности плодных оболочек.

Теоретические аспекты диссертационного исследования могут и должны быть использованы в лекционном курсе медицинских вузов, на кафедрах теоретического и клинического профиля, а также в научно-исследовательских институтах, разрабатывающих проблемы лечения невынашивания беременности с учетом необходимости широкого применения антиоксидантов и мембранопротекторов.

Большую практическую значимость имеют и предложенные в диссертационной работе принципы профилактики невынашивания беременности, обусловленного несостоятельностью плодных оболочек, основанные на установлении патогенетической значимости этиологических факторов и факторов риска развития указанной патологии гестации.

Результаты диссертационного исследования систематизированы в форме «Алгоритма диагностики и прогнозирования развития метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод» в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек» (сроки гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней). Разработанный автором алгоритм включает аналитическую оценку всех полученных в диссертационном исследовании данных, не только традиционно используемых в акушерской практике результатов оценки общесоматического и акушерского статусов, но и детализирует возможности современной оценки показателей клеточного состава и биохимического спектра периферической крови, а также иммунного, цитокинового, метаболического статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза.

Использование в практическом акушерстве указанного алгоритма позволит оптимизировать выжидательную тактику ведения недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек, определить сроки эффективной пролонгации, существенно снизить риски гнойно-септических осложнений для матери и новорожденного.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы внедрены в практику лечебной работы отделений патологии беременности ГУЗ «Перинатальный центр» (г.Саратов) и ГАУЗ «Энгельсский перинатальный центр» (г.Энгельс), используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца для студентов 3 курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов, на циклах усовершенствования врачей по специальности «акушерство и гинекология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, а также на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», г.Саратов, для студентов IV курса.

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в лечебной практике в отделениях патологии беременности перинатальных центров и родильных стационаров РФ. Основные положения диссертации могут быть использованы в учебно-методической работе медицинских вузов при обучении студентов, слушателей, ординаторов, аспирантов по дисциплинам «патологическая физиология», «акушерство и гинекология».

Оценка содержания диссертации и ее завершенность в целом

Диссертационная работа соискателя имеет традиционную структуру, включающую следующие разделы: введение, обзор литературы, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, списки сокращений и литературы, изложена на 305 страницах текста. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 32 рисунками.

Введение отражает актуальность проблемы и степень ее разработки, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, связь с планом научного направления ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, основные положения, выносимые на защиту, данные о публикациях, апробации работы и степени достоверности результатов исследования, а также структуру и объем диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 62 печатные работы, в том числе 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. 49 из опубликованных работ входят в литературную базу РИНЦ, 6 – в международные реферативные базы данных. Содержание работы доложено и широко представлено на съездах, международных научно-практических конференциях, семинарах.

Обзор литературы написан четко и логично, отражает современные концепции этиологии и патогенеза преждевременных родов, роль несостоятельности плодных оболочек в преждевременном излитии околоплодных вод при недоношенной беременности.

Глава 2 включает описание дизайна исследования, общую характеристику обследованного контингента и используемые методы. Следует дать положительную оценку широкому диапазону клинико-лабораторных методов обследования пациенток, не используемых ранее в практике врачей акушеров-гинекологов. Так, для оценки общесоматического статуса использованы не только мониторинг показателей функционального состояния внутренних органов и систем, термометрии, но и расширенный анализ биохимического спектра и клеточного состава крови, позволяющий установить патогенетическую взаимосвязь нарушений метаболического, иммунного, цитокинового статусов, эндотелиальной дисфункции с развитием невынашивания беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек. В этих целях использованы колориметрический, спектрофотометрический, иммуноферментный методы оценки состояния

процессов липопероксидации, антиоксидантной системы крови и околоплодных вод, аутоинтоксикации.

Оценка функциональной активности сосудистой стенки, цитокинового статуса, уровня иммуноглобулинов в крови проведена с использованием твердофазного иммуноферментного анализа и соответствующих наборов тест-систем. Для определения субпопуляционного состава лимфоцитов использован современный метод проточной цитофлуориметрии.

Функциональное состояние плода исследовано с помощью кардиотокографии, доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, ультразвукового исследования. Использование метода сканирующей электронной микроскопии плодных оболочек, плаценты, плацентарного ложа позволило сделать важное заключение о том, что причиной дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности является не только несостоятельность плодных мембран, но и глубокие морфофункциональные изменения всего маточно-плацентарного комплекса.

Глава 3 включает глубокий анализ анамнестических и катamnестических данных, результаты собственного обследования большого контингента пациенток, позволившие сделать важное заключение относительно высокой частоты встречаемости преждевременных родов, инициированных дородовым излитием околоплодных вод не только в Саратовском регионе, но и в Российской Федерации, установить характер этиологических факторов и факторов риска развития указанной патологии, сроки гестации с наибольшей частотой невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек.

В данной главе определены наиболее значимые факторы риска изучаемой патологии гестации, общей закономерностью действия которых является инициация оксидативного стресса. Это заключение нашло аргументацию в последующих главах диссертации.

В главе 3 впервые в литературе описаны результаты оценки дезорганизации структуры плацентарного ложа, плодных оболочек, плаценты с помощью сканирующей электронной микроскопии, позволившие определить патогенетическую значимость нарушений структуры фетоплацентарного комплекса.

Глава 4 представлена несколькими подглавами, в которых последовательно описаны дизайн исследования по оценке общесоматического и акушерского статусов пациенток, результаты динамического наблюдения за показателями общесоматического статуса, акушерского статуса и микробиоценоза влагалища до и в процессе пролонгации гестации при сроках 28 недели – 33 недели и 6 дней. Проведенные исследования позволили выявить наиболее чувствительные критерии нарушений общесоматического и акушерского статусов на фоне выжидательной тактики ведения недоношенной беременности и в то же время указать на необходимость дальнейшей более глубокой оценки патогенеза метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод». Последнее нашло отражение в главах 5 и 6 диссертационной работы.

Глава 5 в целом отражает закономерности изменений метаболического, иммунного, цитокинового статусов, коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

Описаны характер и механизмы активации процессов липопероксидации, состояние антиоксидантных механизмов защиты в системе «мать – плацента – плод», установлена корреляционная связь между активацией процессов липопероксидации и развитием эндотелиальной дисфункции в динамике пролонгации гестации; определены закономерности нарушений иммунного и цитокинового

статусов, их диагностическая и прогностическая значимость в оценке сроков пролонгации гестации.

Резюмируя в целом содержание главы 5, следует отметить, что описанные в ней результаты исследований имеют новизну, оригинальность, большую практическую и теоретическую значимость, составили основу формирования алгоритма диагностики и прогнозирования развития реакций адаптации и дезадаптации в процессе выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Глава 6 включает анализ исходов преждевременных родов для матери и новорожденного при пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод. Особо значимым положением этой главы является заключение о том, что пролонгация недоношенной беременности при несостоятельности плодных оболочек и преждевременном отхождении околоплодных вод в соответствии с разработанными ранее инструктивными документами федерального значения требует оптимизации, использования новых объективных высокочувствительных критериев оценки сроков эффективной пролонгации гестации, определяющих развитие грубых воспалительно-деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе.

Материалы 7 главы отражают логическую взаимосвязь показателей всего комплекса клинико-лабораторных методов оценки этиологических факторов и факторов риска развития невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек, анализ динамических изменений показателей общесоматического и акушерского статусов обследуемого контингента пациенток, а также мониторинг показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, эндотелиальной дисфункции и коагуляционного гемостаза как проявлений синдрома системного воспалительного ответа при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности. Представленные данные систематизированы

в виде алгоритма диагностических и прогностических критериев формирования синдрома системного воспалительного ответа в процессе выжидательной тактики ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, имеющего большую практическую значимость.

Заключение посвящено анализу и обсуждению полученных результатов в соответствии с данными современной литературы. Определена патогенетическая взаимосвязь между факторами риска и метаболическими и функциональными расстройствами в системе «мать-плацента-плод» при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, а также возможности повышения эффективности выжидательной тактики ведения указанной патологии гестации на основе мониторинга показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, а также тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза.

В целом диссертационная работа заслуживает высокой положительной оценки, отражает новизну и глубину исследований, оригинальность и высокий методический уровень решения поставленных задач.

Вопросы к диссертанту:

1. Как Вы объясните патогенез нарушений тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза и повышения коагуляционного потенциала крови в динамике пролонгации недоношенной беременности с ПРПО? Оценивали ли Вы адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, противосвертывающую и фибринолитическую активность крови? Наблюдали ли Вы развитие ДВС-синдрома у Ваших пациенток?
2. Делая вывод об установленной закономерности изменений иммунного статуса пациенток с изучаемой патологией беременности, характеризующейся уже до начала пролонгации гестации

недостаточностью клеточного и гуморального звеньев иммунологических механизмов защиты, Вы предполагаете формирование иммунодефицитного состояния? Если да, то согласуются ли Ваши данные с клиническими и лабораторными признаками иммунодефицитов?

3. Каковы, на Ваш взгляд, механизмы развития диспротеинемии и повышения уровня острофазных белков до и в динамике пролонгации гестации у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности?

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

Диссертационная работа Дятловой Ларисы Ивановны на тему: «Недоношенная беременность при преждевременном разрыве плодных оболочек: факторы риска и механизмы развития, патогенетическое обоснование оптимизации пролонгации гестации» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, выполненная при консультативном участии доктора медицинских наук, профессора Чесноковой Нины Павловны и доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры акушерства и гинекологии Глуховой Татьяны Николаевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек, установлено влияние пролонгации недоношенной беременности при сроках гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней на особенности метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод», рекомендованы новые принципы оптимизации выжидательной тактики ведения недоношенной беременности, а также профилактики невынашивания беременности в группах риска развития указанной патологии гестации. В связи с вышеизложенным по актуальности, научной

новизне, практической и теоретической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 Патологическая физиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук

(научная специальность 14.00.16 Патологическая физиология),

доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера

Минздрава России



Гуляева Инна Леонидовна

Подпись д.м.н., доцента, заведующей кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России Гуляевой Инны Леонидовны заверяю

Ученый секретарь ученого совета, доктор медицинских наук, профессор



Леонова Людмила Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 614070 г. Пермь, ул. Крупской, 44.

Тел.: (342) 217-20-21

e-mail: pimenova774@yandex.ru

web-сайт: <http://www.pdma.ru/>

« 11 » февраля 2019 г.

