

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАЕН, заведующего кафедрой патофизиологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Семинского Игоря Жановича

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

Одной из актуальных проблем современной медицины до настоящего времени является решение проблем этиологии, патогенеза и патогенетического обоснования высокоэффективных методов профилактики и ведения преждевременных родов, что в первую очередь связано с последствиями преждевременных родов для детей: перинатальные заболеваемость и смертность у недоношенных новорожденных в 40 раз выше, чем у доношенных. Указанное является не только социальной, но и экономической проблемой.

Несмотря на многочисленные исследования клиницистов и теоретиков по профилактике невынашивания беременности, частота преждевременных родов в последнее десятилетие не снижается. Среди мероприятий, направленных на снижение количества осложнений у недоношенных детей, немаловажная роль отводится широкому внедрению выжидательной тактики при преждевременном излитии околоплодных вод при недоношенной беременности.

Данная тактика ведения беременных с указанной гестационной патологией рекомендуется в ряде регламентирующих документов Российской Федерации, в которых определены критерии определения сроков возможной пролонгации недоношенной беременности и ее завершения на основании оценки функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, термометрии, определения содержания в крови С-реактивного белка и клеточного состава крови. Однако в связи с высоким риском развития осложнений для матери и плода при пролонгации недоношенной беременности,

осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, необходима оптимизация принципов пролонгации беременности, что является одним из ведущих направлений диссертационного исследования Л.И.Дятловой.

Актуальность и значимость рецензируемой работы определяется тем, что установление новых закономерностей метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод» на основе мониторинга показателей метаболического, иммунного статусов, цитокинового профиля, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза до и в динамике пролонгации недоношенной беременности при дородовом излитии околоплодных вод не только значительно дополнит существующие представления о патогенезе невынашивания беременности, связанного с преждевременным разрывом плодных оболочек, но и позволит сформулировать новые диагностические и прогностические критерии реактогенных изменений в организме матери и плода в условиях выжидательной тактики ведения беременных, а также определить оптимальные сроки пролонгации гестации.

Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором четко сформулирована цель исследований – «установить значение этиологических факторов и факторов риска в патогенезе метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод» при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек; патогенетически обосновать новые принципы оптимизации выжидательной тактики ведения беременных с указанной патологией гестации».

Для достижения поставленной цели определены задачи исследования, которые были реализованы в ходе выполнения диссертации.

Диссертация выполнена на достаточно большом материале клинико-лабораторных исследований. Используемые в работе методы исследования логически и методологически соответствуют цели и задачам диссертационной работы. Обоснованность научных положений и выводов доказывается большим количеством наблюдений пациенток с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек, достаточным объемом материала исследования, а также высокоинформативными и современными методами исследований.

С целью изучения факторов риска, частоты встречаемости преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 512 пациенток, беременность у которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек при сроках гестации 22–34

недели, находившихся на лечении в ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» в период с 2012 по 2017 гг.

Для решения одной из поставленных в работе задач – патогенетического обоснования новых дополнительных высокоинформативных критериев сроков пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и ее завершения была сформирована группа из 148 пациенток, у которых применена выжидательная тактика ведения гестации. Критерии включения пациенток в группу пролонгации гестации и критерии исключения их не соответствовали регламентирующим документам.

В этой группе наблюдения использованы как традиционные в акушерской практике методы оценки общесоматического и акушерского статусов, так и мониторинг комплекса показателей, свойственных синдрому системного воспалительного ответа – состояния метаболического, иммунного и цитокинового статусов, сосудистой стенки и коагуляционного потенциала крови в динамике пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек с использованием высокоинформативных методов исследования (спектрофотометрических, фотометрических и методов иммуноферментного анализа).

Определение изучаемых показателей проводили в момент поступления в стационар, а затем дважды в динамике пролонгации гестации: спустя 5-7 дней наблюдения и лечения, а также в период завершения гестации. Группу сравнения составили пациентки с физиологическим течением беременности в аналогичные сроки гестации.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ Statistica (Версия 6.0, «Statsoft, Inc», г. Москва.); «MicrosoftExcel, (Microsoft, 2013). Определялись критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Все используемые в работе методы комплексного клинико-лабораторного обследования пациенток были проведены с применением современной аппаратуры, были направлены на установление закономерностей развития синдрома системного воспалительного ответа при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, их диагностического и прогностического значения в динамике пролонгации гестации.

Использованные критерии включения и исключения пациенток в группу наблюдения адекватны поставленной цели и задачам. Диссертационное исследование

проводилось с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинской декларацией к проведению биомедицинских исследований.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационного исследования логичны, обоснованы, достоверно подтверждены результатами исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты имеют несомненную научную новизну и существенное практическое значение. Диссертантом впервые были установлены закономерности изменений метаболического, иммунного, цитокинового статусов, коагуляционного потенциала крови у пациенток с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, что позволило сформулировать логически обоснованную концепцию о роли этиологических факторов и факторов риска в патогенезе невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек.

Следует отметить оригинальность и научную новизну полученных результатов, сформулированных на основе установления закономерностей развития синдрома системного воспалительного ответа, характеризующегося динамическими изменениями иммунного, цитокинового, метаболического статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев системы гемостаза у пациенток с недоношенной беременностью и родовым излитием околоплодных вод, которые, безусловно, найдут широкую реализацию в практическом акушерстве.

Высокая достоверность результатов диссертационного исследования достигалась четкой рандомизацией групп наблюдения пациенток и достаточно большим объемом исследований, использованием современных методов статистического анализа полученных данных и сопоставимостью результатов с данными литературы.

Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений и подтверждается репрезентативностью групп обследованных пациенток, большим объемом исследований, а также корректностью статистической обработки. Автор хорошо аргументирует выявленные закономерности, проводит их критический анализ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Выявленные в процессе комплексного клиничко-лабораторного обследования пациенток с недоношенной беременностью при преждевременном разрыве плодных оболочек закономерности системных нарушений метаболического, иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционных звеньев гемостаза

до и в динамике пролонгации гестации имеют, безусловно, большую практическую значимость для оценки эффективности комплексной терапии в процессе пролонгации беременности, выявления признаков развития синдрома системного воспалительного ответа, определения сроков родоразрешения пациенток с указанной гестационной патологией. Последнее нашло отражение в сформулированном автором алгоритме диагностики и прогнозирования развития метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод» в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Работа прошла широкую апробацию. Результаты исследования были доложены и обсуждены на Российских и Международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликованы 62 печатные работы, из них 21 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационного исследования.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику лечебной работы отделений патологии беременности ГУЗ «Перинатальный центр» (г.Саратов) и ГАУЗ «Энгельский 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 работы и ее завершенность

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обоснования методических подходов (глава 2), результатов работы (главы 3-7), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 305 страницах, содержит 30 таблиц, 14 рисунков и 18 снимков электронно-микроскопических

изображений. Библиографический список включает в себя 249 отечественных и 97 зарубежных источников.

Во введении убедительно обоснована актуальность рассматриваемой автором темы, её научно-практическая ценность, цели и задачи исследования полностью соответствуют названию работы, её содержанию и выводам.

Глава 1. «Обзор литературы. Современные концепции этиологии и патогенеза преждевременных родов. Роль несостоятельности плодных оболочек в преждевременном излитии околоплодных вод и прерывании гестации».

Обзор литературы представляет собой анализ современных концепций невынашивания беременности. Отдельные подглавы посвящены имеющимся сведениям об этиологических факторах и факторах риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, в том числе генетически обусловленным и приобретенным факторам деградации коллагена, роли восходящего инфицирования плодных оболочек в развитии их несостоятельности, а также современным принципам диагностики, оценки возможностей пролонгации беременности, определения сроков завершения гестации. В то же время в данной отражена необходимость расширения представлений о формировании изучаемой патологии гестации, патогенетического обоснования новых высокоинформативных критериев сроков эффективной пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Глава 2 «Дизайн диссертационного исследования. Общая характеристика обследованного контингента беременных и используемых методов исследований».

Используемые в работе для верификации диагноза, рандомизации групп наблюдения традиционные методы обследования беременных современны и информативны. В то же время автором четко описан комплекс клинико-лабораторного обследования пациенток, направленный на решение задач диссертационной работы, в частности оценки метаболического, иммунного, цитокинового статусов, состояния сосудистой стенки и коагуляционного потенциала крови, микробиоценоза цервикального канала, а также методы исследования морфологии плодных оболочек, плаценты, плацентарного ложа.

Клинико-лабораторное обследование проведено у 512 пациенток, беременность у которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности при сроках гестации 22–34 недели. Изучение функциональных и метаболических изменений в системе «мать-плацента-плод», характеризующих формирование синдрома системного воспалительного ответа в процессе пролонгации недоношенной беременности, было проведено у 148 беременных с преждевременным

разрывом плодных оболочек. Группу сравнения составили 80 женщин с физиологическим течением беременности в аналогичные сроки гестации.

В главе дается подробное описание используемых методов исследований с перечнем основных изучаемых показателей. Главу завершают сведения об используемых методах статистической обработки полученного материала, адекватных для анализа результатов медико-биологических исследований.

Глава 3. «Этиологические факторы, факторы риска и частота встречаемости преждевременных родов, связанных с преждевременным разрывом плодных оболочек». В данной главе приведены данные о частоте изучаемой патологии гестации по данным ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области», данные собственных наблюдений относительно наиболее значимых этиологических факторов и факторов риска невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек, установлена роль инфекционных патогенных факторов в формировании несостоятельности плодных оболочек и преждевременном излитии околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недели.

Впервые в акушерской практике автором диссертационного исследования описана изученная методом электронной микроскопии структура плацентарного ложа, плаценты, плодных оболочек при дородовом излитии околоплодных вод.

Глава 4 «Динамика изменений общесоматического и акушерского статусов беременных в соответствии с мониторингом показателей традиционных методов обследования пациенток до и в динамике пролонгации недоношенной гестации при преждевременном разрыве плодных оболочек». В данной главе приведены результаты динамического наблюдения за показателями общесоматического и акушерского статусов пациенток, полученные на основании традиционных методов обследования, а также результаты оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса по данным кардиотокографии, УЗИ, доплерометрии и в процессе пролонгации недоношенной беременности.

Глава 5 «Закономерности изменений метаболического, иммунного, цитокинового статусов и коагуляционного потенциала крови как объективных критериев развития синдрома системного воспалительного ответа при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек» отражает характер изменений системных метаболических расстройств до и в процессе пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек, акцентирует внимание на их патогенетической взаимосвязи в аспекте формирования синдрома системного воспалительного ответа при изучаемой гестационной патологии.

Оценка метаболических расстройств проведена на основе мониторинга показателей белкового спектра крови, уровня мочевины, общего билирубина в крови, а также состояния процессов липопероксидации и антирадикальной системы крови. Установлено, что к числу закономерностей развития синдрома системного воспалительного ответа до и в динамике пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек относится развитие эндотелиальной дисфункции и сдвигов коагуляционного гемостаза.

Мониторинг показателей активности В- и Т- систем лимфоцитов, цитокинового профиля крови позволил выявить особенности изменений субпопуляционного состава лимфоцитов (уровня CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов, CD16+ - НК-клеток) в крови матери, показателей содержания иммуноглобулинов классов А, М, G и цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

В 6 главе диссертации проведен тщательный анализ исходов преждевременных родов для матери и новорожденного при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек. Автор диссертационной работы показал, что у недоношенных детей, рожденных с применением выжидательной тактики ведения гестации, снижена частота возникновения и степень выраженности патологии центральной нервной системы, синдрома дыхательных расстройств, энтеральной недостаточности, геморрагического синдрома, необходимости использования длительной ИВЛ.

Главы собственных исследований подробно иллюстрированы таблицами и рисунками.

Глава 7 «Оценка результатов комплексного клинико-лабораторного обследования пациенток с невынашиванием беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек до и в динамике пролонгации гестации, их патогенетическая, диагностическая и прогностическая значимость». В данной главе представлены систематизированные результаты собственных наблюдений и исследований общесоматического, акушерского статусов пациенток с недоношенной беременностью, осложненной дородовым излитием околоплодных вод, не только традиционно используемых в практике акушеров, но и вновь рекомендуемых методов комплексной оценки метаболического, иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционных звеньев гемостаза. На основании вышеизложенного сформулирован алгоритм диагностических мероприятий для выявления наиболее патогенетически и диагностически значимых функциональных и

метаболических расстройств при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

Заключение представляет собой анализ и обсуждение полученных результатов в соответствии с данными современной литературы. Обсуждаются возможности оптимизации традиционных методов диагностики на основе мониторинга показателей развития синдрома системного воспалительного ответа до и в динамике пролонгации гестации, в частности показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, а также тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционных звеньев гемостаза.

Выводы и практические рекомендации основаны на полученном материале, полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования, сформулированы четко и конкретно, не вызывают возражений.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, ее основные положения, выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы по работе

Диссертация хорошо оформлена, автор хорошо владеет не только русским языком, но и особенностями профессиональной терминологии, успешно использует их для изложения содержания исследования. Содержание и оформление диссертационной работы принципиальных замечаний не вызывает. Имеющиеся опечатки и стилистические погрешности не влияют на позитивную оценку работы.

Вопросы к диссертанту:

1. Каковы механизмы формирования эндотелиальной дисфункции у пациенток с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек?
2. Чем обусловлено изменение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов 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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании

выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая важное значение в патофизиологии и акушерстве и гинекологии.

По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости диссертация «Недоношенная беременность при преждевременном разрыве плодных оболочек: факторы риска и механизмы развития, патогенетическое обоснование оптимизации пролонгации гестации» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Дятлова Лариса Ивановна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 Патологическая физиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук

(научная специальность 14.00.16 Патологическая физиология),

профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий

кафедрой патофизиологии и клинической

лабораторной диагностики

ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Семинский Игорь Жанович

Подпись д.м.н., профессора,

заведующего кафедрой патофизиологии и клинической

лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Заверяю

Ректор ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, профессор Малов Игорь Владимирович



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 664003 ул. Красного Восстания, 1, Иркутск

Телефон: +7 3952 24-38-25

Сайт: istm.baikal.ru

«16» января 2019 г