

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ Курносенко Илоны Владимировны на диссертационную работу Ховалыг Нелли Михайловны на тему: «Этнические, организационные и перинатальные аспекты различных клинических фенотипов преждевременных родов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Ховалыг Нелли Михайловны посвящена одной из серьезных проблем современного акушерства и перинатологии – преждевременным родам. На фоне значительных успехов в снижении перинатальной смертности, ни в одной стране мира не удается существенно снизить частоту преждевременных родов, которая варьирует от 5% до 12%. Доля недоношенных детей в структуре ранней неонатальной смертности составляет 60–70%, а среди выживших половина детей имеет неврологические расстройства различной степени тяжести, вплоть до инвалидности. Выхаживание и последующая реабилитация недоношенных новорожденных требует огромных финансовых затрат как от государства, так и от семьи. Это требует усовершенствования методов прогнозирования и ранней диагностики, в первую очередь, перинатальных церебральных нарушений, чему и посвящена представленная научная работа.

Помимо исследования общих патогенетических закономерностей преждевременных родов (ПР), настоящее исследование включает особенности регионализации акушерской и перинатальной помощи, а также анализ факторов риска ПР в зависимости от расово-этнических особенностей, что определяется генетической гетерогенностью, разным социально-экономическим статусом, климатическими условиями проживания. Учет этнических факторов риска может оказать помощь в проведении дифференцированной прегравидарной подготовки,

что является реальным резервом профилактики ПР.

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

Научная работа Ховалыг Н.М. выполнена на клиническом материале, достаточном для достижения поставленной цели. Исходя из современного состояния представленной проблемы, автором сформулирована четкая и конкретная цель исследования – разработка алгоритма акушерской помощи на основании этнических факторов риска преждевременных родов и критериев прогноза церебральных нарушений у недоношенных. Для достижения цели автор обозначил 5 задач, которые позволяют полностью раскрыть содержание научного исследования и обеспечивают достижение цели работы.

Анализ положений, выносимых на защиту, показал, что они отражают ключевые моменты научного труда и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Автором доказано, что прегравидарными факторами спонтанных преждевременных родов в 28⁰-33⁶ недель у представительниц славянского этноса – коренных жительниц Алтайского края являются: курение, внебрачная рождаемость, отягощенный ранними репродуктивными потерями и искусственными абортами акушерский анамнез, а у тувинского этноса - коренных жительниц Республики Тыва - фоновая патология шейки матки и инфекции мочевыводящих путей. Универсальными факторами риска, не зависящими от этнической принадлежности, являются личный анамнез преждевременных родов, гипертензионный синдром, цервик-вагинальная инфекция во время беременности. Выявленные особенности медицинской эвакуации пациенток с ПР в Алтайском крае и Республике Тыва обусловлены различной мощностью акушерских стационаров II группы и плотностью населения регионов. Наибольший интерес представляет установленный факт, что перинатальные исходы при ПР зависят не от клинического варианта их течения, а от тяжести церебральной ишемии новорожденных, что подтверждается

активацией процессов перекисного окисления липидов, матриксной металлопротеиназы-9 и угнетением активности ее тканевых ингибиторов и антиоксидантных энзимов.

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

Достоверность и надежность результатов исследования обеспечены посредством реализации научно-методологических принципов, подтверждены достаточным объемом клинического материала и использованием современных инструментальных и лабораторных методов исследования. Дизайн методологически корректен, представлен тремя этапами, логично следующими друг за другом, понятен и обоснован с точки зрения доказательной медицины. Объем проведенных исследований достаточен, методы обследования современны, основой для выводов послужили результаты математико-статистической обработки данных, которая выполнена на высоком уровне. Автором определены факторы риска спонтанных и индуцированных преждевременных родов в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель, клинико-anamнестические различия женщин с преждевременными родами с учетом их клинического фенотипа и в зависимости от этнической принадлежности.

Наиболее интересным аспектом научной новизны является расширение представлений о патогенезе церебральных повреждений у недоношенного плода/новорожденного на основе изучения комплекса биохимических маркеров в амниотической жидкости и пуповинной крови - матриксных металлопротеиназ-1,-9, их тканевого ингибитора, продуктов перекисного окисления липидов.

Автором впервые предложена математическая модель расчета риска степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела, включающая срок и способ родоразрешения, активность матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови. Получен патент РФ на изобретение «Способ прогнозирования

степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела».

Автор закономерно считает, что для успешной профилактики преждевременных родов с целью воздействия на управляемые факторы риска, целесообразно учитывать их начиная с прегравидарного этапа. Этот вывод базируется на комплексной оценке выявленных клинических факторов риска ПР с учетом этнических особенностей.

Выводы и практические рекомендации изложены корректно на основании результатов собственных исследований автора.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов диссертации для науки и практики, полученных Ховалыг Н.М., не вызывает сомнений. Полученные результаты расширяют фундаментальные представления о факторах риска ПР с учетом этнической принадлежности и патогенезе церебральных повреждений у недоношенного плода/новорожденного на основе изучения комплекса биохимических маркеров – матриксных металлопротеиназ-1,-9, их тканевого ингибитора, а также продуктов перекисного окисления липидов.

Основные положения научной работы позволяют рассчитывать на их применение в практической деятельности учреждений акушерско-гинекологического профиля и в процессе преподавания в медицинских вузах.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Проведенная работа позволила сформировать математическую модель прогнозирования тяжести церебральной ишемии недоношенных новорожденных, которая позволяет заблаговременно разработать лечебные мероприятия, начиная с раннего неонатального периода. Автором предложен достаточно простой способ, основанный только на трех критериях, два из которых (срок и способ

родоразрешения) не требуют финансовых затрат. Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для внедрения в работу акушерских стационаров, оказывающих специализированную помощь, а также для включения в соответствующие разделы учебных программ для студентов медицинских вузов, ординаторов и слушателей циклов последипломного образования, обучающихся по специальности «акушерство и гинекология».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация Н.М. Ховалыг изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, указателя литературы и приложения. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 25 таблицами. Библиографический указатель содержит 196 литературных источников, из которых 85 представлены отечественными и 111 иностранными авторами. Диссертация написана в традиционном стиле, литературным языком, с использованием общепринятой терминологии и не содержит дублирующегося материала.

Научная работа открывается «Введением», в котором автор в доступной форме обосновывает актуальность проблемы и степень ее разработанности, четко формулирует цель и задачи исследования, обозначает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

Литературный обзор – первая глава диссертации – подготовлен на большом объеме отечественных и зарубежных публикаций. В нем автор подробно анализирует мировые и общероссийские данные об эпидемиологии и факторах риска ПР и исходах для потомства. Особое внимание уделяется значимости этнического фактора в медицинских исследованиях и генезе ПР, этносоциальному профилю тувинцев. Подробно изложена роль свободно-радикального окисления и матриксных металлопротеиназ в патогенезе ПР и возможности прогнозирования

церебральных нарушений у недоношенных новорожденных, а также освещаются дискуссионные вопросы, касающиеся данного патологического состояния. Заключительным аспектом аналитического обзора литературы является изложение возможностей профилактики ПР в современных условиях.

Вторая глава отражает достаточный объем клинических данных, содержит описание последовательных этапов исследования и характеристику методологических подходов, использованных для достижения поставленной цели. В ней дана общая клиническая характеристика беременных сравниваемых групп, представлено детальное описание клинических, функциональных, лабораторных методов исследования и статистический анализ.

В третьей главе представлена эпидемиология и факторы риска ПР в зависимости от их клинического фенотипа и этнической составляющей. Проведено параллельное двуцентровое серийное (гнездовое) исследование в сельскохозяйственных сибирских регионах с обширной территорией, низкой плотностью населения и разным этническим составом – Алтайском крае и Республике Тыва. На большом клиническом материале – 584 представительницы славянского и тувинского этносов с различными клиническими фенотипами ПР и 227 пациенток группы сравнения со срочными консервативными и абдоминальными родами автор выявил достоверные факторы риска спонтанных и индуцированных ПР. Практический интерес представляет анализ структуры и частоты ПР за 5-летний период в вышеуказанных регионах, основные показания и способы медицинской эвакуации пациенток, сравнительная характеристика качества оказания медицинской помощи, нюансы маршрутизации.

Глава 4 посвящена биохимическим исследованиям - анализу пригодности отдельных показателей, специфичных для перинатальной гипоксии (продуктов оксидантно-антиоксидантной системы, семейству ММП и их тканевых ингибиторов), полученных из амниотической жидкости и пуповинной крови, для прогнозирования и ранней диагностики степени тяжести гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных

новорожденных. Выявлено, что при индуцированных абдоминальных ПР концентрация ТБРП (тиобарбитурат-реактивных продуктов) в амниотической жидкости была выше по сравнению с таковой при срочных абдоминальных родах, что отражает активацию процессов перекисного окисления липидов у плодов, матери которых были родоразрешены досрочно в связи с тяжёлыми акушерскими осложнениями. Активность ММП-9 в амниотической жидкости также была выше в сопоставляемых группах, что сопровождалось угнетением функции ТИМП-1 (тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ) и более высоким отношением ММП-1/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1. Автором установлено, что тяжёлая церебральная ишемия у недоношенных новорождённых сопровождается наличием в плазме их пуповинной крови высокой активности матриксной металлопротеиназы-9, имеющей прямую зависимость с концентрацией тиобарбитурат-реактивных продуктов. Поиск ранних маркёров повреждения головного мозга является приоритетным направлением медицинской науки по снижению смертности и инвалидизации недоношенных детей. Поэтому созданная автором многомерная математическая модель, включающая важные прогностические предикторы (срок, способ родоразрешения и концентрацию ММП-9 в плазме пуповинной крови), представляет научный интерес и демонстрирует высокую (92,0%) точность прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии.

Раздел «Заключение» отражает основные итоги проведенного исследования в сопоставлении с данными современной мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации, представленные на основании выполненного исследования, аргументированы, соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из полученных данных и свидетельствуют о том, что автор полностью справился с поставленной целью.

Результаты диссертационной работы были представлены на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях. Автор имеет достаточное количество публикаций – 14 научных работ, в том числе

основные научные результаты диссертации опубликованы в 8 рецензируемых научных изданиях, определенных Перечнем рецензируемых научных изданий ВАК, из них 1 публикация в журнале, входящем в международные базы данных и системы цитирования (Scopus), соискателем получен 1 патент на изобретение РФ.

Автореферат представляет собой законченный труд и содержит все ключевые моменты диссертации. Принципиальных замечаний нет, но в процессе изучения работы возникли следующие вопросы:

1. Какой вариант спонтанных преждевременных родов и посредством какого механизма определяет цервико-вагинальная инфекция у представительниц обоих этносов в Вашем исследовании?

2. Почему Вы считаете, что высокая активность матричных металлопротеиназ-1 и -9 в околоплодных водах указывает на разрушение белков внеклеточного матрикса именно в астроцитах – представителях нейроглии, а не в других органах плода, подверженных оксидативному стрессу при акушерских ситуациях, явившихся показанием к досрочному абдоминальному родоразрешению?

3. Как Вы объясните, влияние фоновой патологии шейки матки (уточните какой), как прегравидарного фактора риска спонтанных преждевременных родов у жительниц Республики Тыва?

Заключение

Диссертационная работа Ховалыг Нелли Михайловны на тему «Этнические, организационные и перинатальные аспекты различных клинических фенотипов преждевременных родов», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора О.В. Ремнёвой, содержит решение задачи – прогнозирование степени тяжести перинатальных церебральных нарушений и оказание акушерской помощи пациенткам различных этнических групп при преждевременных родах.

По актуальности, объему проведенных исследований, методологическому подходу, научной новизне и практической значимости полученных результатов она является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для медицины, а именно для акушерства и гинекологии, соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 11.09.21), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Н.М. Ховалыг заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4 – акушерство и гинекология.

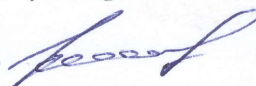
Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, доктор медицинских наук по специальности 14.01.01 (3.1.4.) – акушерство и гинекология, доцент

Илона Владимировна Курносенко



Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



Илона Владимировна Курносенко

Адрес: 454092, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Тел.: (351) 232-73-71, E-mail: kanc@chelsma.ru, <https://www.chelsma.ru>

«28» марта 2022 г.

