

ОТЗЫВ

официального оппонента доктор медицинских наук,
профессора Артымук Натальи Владимировны
на диссертационную работу Ховалыг Нелли
Михайловны на тему «Факторы риска преждевременных
родов и алгоритм акушерской помощи в зависимости от
этнических особенностей», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Со времени интеграции России в международную классификацию преждевременных родов, актуальность решения проблемы недонашивания беременности и незрелости плода является одной из главных для акушеров-гинекологов и неонатологов. На основании существующих на сегодня научных данных можно уверенно заключить, что профилактика и лечение преждевременных родов (ПР) продолжают оставаться нерешенной мировой проблемой. Высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированный с риском неонатальной и младенческой смертности, инвалидизации, большие трудовые и экономические затраты на выхаживание глубоко недоношенного новорожденного постоянно требуют разработки новых медицинских технологий. Ученые до сих пор не могут найти ответ, почему, несмотря на значительные достижения медицины в этой области, число ПР в мире не снижается.

Это объясняет существующую необходимость научного поиска по всем направлениям проблемы, и в этой связи диссертационная работа Ховалыг Нелли Михайловны соответствует запросам современности. Научных работ по этническим различиям преждевременным родам в России не много. Автор одновременно решает несколько разноплановых задач по проблеме: определяет вклад различных факторов риска ПР с учетом

этнической принадлежности, а также в зависимости от клинических фенотипов ПР проводит обоснование предикторов прогноза церебральной ишемии, а на основании полученных данных предлагает алгоритм помощи в соответствии с этническими различиями для оптимизации перинатальных исходов.

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

Обоснованность научных положений определяется адекватным планированием и проведением исследования, репрезентативной выборкой обследованных пациенток, использованием комплексного подхода в изучении анамнеза, особенностей течения беременности и этнических факторов риска ПР, а также определении объективного прогноза церебральной ишемии недоношенного плода/новорожденного в зависимости от клинического фенотипа ПР. Основные положения диссертационной работы аргументированы, достоверны, конкретны и отражают суть выполненного исследования. Сформулированные автором выводы базируются на полученных научных данных, являются результатом их логичного обобщения и систематизации, вытекают из задач исследования. Практические рекомендации обоснованы и могут служить руководством к практической реализации.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций

Достоверность диссертационного исследования базируется на большом клиническом материале (703 пациентки), сравнительном анализе выбранных параметров исследования с помощью современных методов математической статистики и строгих критериев включения/исключения. Новизна проведенного исследования очевидна. Особую значимость представляют установленные этнические различия ПР и новые предикторы церебральной ишемии у плода и недоношенного новорожденного, а также алгоритм помощи при ПР с учетом этнических различий. Автором установлены

различия прегравидарных и реализовавшихся во время беременности факторов риска ПР у представительниц славянского и тувинского этносов, предложена математическая модель расчета риска степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с высокой диагностической точностью - 92% (Патент РФ), установлены предикторы церебральных повреждений у плода в виде высокого уровня малонового диальдегида, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и угнетения активности ее тканевого ингибитора в амниотической жидкости, показана диагностическая ценность определения маркеров оксидантно-антиоксидантного статуса в амниотической жидкости и пуповинной крови недоношенных новорожденных в прогнозе церебральных нарушений. В итоге автором разработан лечебно-диагностический алгоритм помощи пациенткам славянской и азиатской этнических групп на прегравидарном и антенатальном этапах.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации Ховалыг Н.М. имеют важное теоретическое и практическое значение. Они расширяют представления об особенностях социально-экономического статуса, соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности у женщин славянского и тувинского этносов с ПР - коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва. Полученные автором высокие уровни ММП-9 в амниотической жидкости при абдоминальных родах могут быть использованы как предиктор тяжелых церебральных повреждений у недоношенного новорожденного с низкой и очень низкой массой тела, а определение маркеров оксидантно-антиоксидантного статуса в пуповинной крови сразу после рождения имеет диагностическую значимость при раннем назначении патогенетической терапии. Практическая значимость работы видится в разработке мероприятий на этапах прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения в соответствии с этническими различиями. Полученные

результаты исследования включены в обучающий курс кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России для ординаторов и врачей акушеров-гинекологов в программах непрерывного медицинского образования.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе амбулаторного и стационарного звена акушерской службы. Этнические различия в факторах риска целесообразно учитывать на этапах планирования беременности и диспансерного наблюдения пациенток групп риска по ПР. Математическая модель прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела, включающая учет срока, способа родоразрешения и уровень ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения, является недорогой и доступной для использования в акушерских стационарах III уровня.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация представлена в традиционном стиле на 133 страницах компьютерного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы и двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация хорошо иллюстрирована 25 таблицами и 17 рисунками.

Изложенная во введении цель работы определила название диссертации. В соответствии с целью и для ее реализации сформулировано 5 задач. Итогом научного труда явилась разработка алгоритма акушерской помощи на основании этнических факторов риска ПР и критериев прогноза церебральных нарушений у недоношенного плода/новорожденного.

Глава 1 посвящена обзору литературы по теме диссертации, анализ литературных источников представлен на основании 196 публикаций: 85 отечественных и 111 зарубежных источников. Обзор литературы в полной

мере отражает все современные вопросы ПР. В нем отражены вопросы этиологии, патогенеза, факторов риска, а также немногочисленные исследования зарубежных исследователей, представляющие этнические различия ПР, изложен этносоциальный профиль тувинцев. Кроме того, в обзоре показана роль свободно-радикального окисления и матриксных металлопротеиназ при прогнозировании церебральных нарушений у плода и новорожденного.

В 2 главе «Материал и методы исследования» достаточно подробно представлен дизайн исследования, который состоит из 3-х этапов. Клиническая часть содержит достаточно большой объем материала. На первом этапе изучена эпидемиология ПР, качество медицинской эвакуации в двух регионах: Республике Тыва и Алтайском крае. На втором этапе для выявления прегравидарных и гравидарных факторов риска спонтанных и индуцированных ПР и разработки алгоритма акушерской помощи проведено двуцентровое серийное (гнездовое) одномоментное исследование 584 пациенток славянского и тувинского этносов. Группу сравнения составили 127 пациенток славянского этноса и 100 представительниц тувинского этноса, которые были разделены на подгруппы со спонтанными и индуцированными ПР. Необходимо отметить четкое обоснование критериев включения и невключения в исследование, грамотный выбор срока гестации для включения в исследование (28,0-33,6 недель) с позиции управляемости перинатальных исходов, т.к. при этом сроке использование современных неонатальных технологий позволяет оптимизировать перинатальные исходы, в том числе снизить смертность, заболеваемость, инвалидизацию у потомства.

Третий этап работы посвящен обоснованию предикторов прогноза в диагностике церебральных нарушений у плода и новорожденного с использованием 7 лабораторных маркеров (малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, ММП-1,-9, тканевого ингибитора ММП), характеризующих тяжесть оксидативного

стресса и степень повреждения ЦНС, определение которых проводилось в амниотической жидкости плода и пуповинной крови недоношенного новорожденного.

Методы исследования пациенток (клинические, лабораторные и инструментальные) относятся к категории современных. Статистическая обработка полученных данных проведена на достаточно высоком уровне с использованием математической модели.

В 3 главе собственных исследований (раздел 3.1.) достаточно наглядно представлены результаты анализа эпидемиологии ПР в Алтайском крае и Республике Тыва в многочисленных графиках, рисунках и таблицах, даны различия в организации помощи в Республике Тыва с меньшей доступностью и оснащенностью II уровня, что привело к высокой потребности в оказании акушерско-неонатальной помощи на III уровне с использованием санитарной авиации, учитывая в 7 раз более низкую плотность населения в Республике Тыва при одинаковой с Алтайским краем обширности территории. В Алтайском крае акушерско-гинекологическая помощь II уровня имеет более мощное оснащение, поэтому распределение происходит в соответствии с рисками между вторым и третьим уровнями и в 3,5 раза реже используется санавиация.

В разделе главы 3.2 даны различия факторов риска ПР у представительниц славянского и тувинского этносов, а также гестационные осложнения у женщин данных этнических групп. При спонтанных ПР установлены общие для славянского и тувинского этносов факторы высокого риска: ПР в анамнезе и вагинальный дисбиоз при настоящей беременности. Значимо большая частота и выраженность неблагоприятного воздействия у представительниц славянского этноса проявлялась в таких факторах риска, как курение, внебрачная рождаемость, аборты и выкидыши в анамнезе. Для тувинского этноса характерны высокие показатели рождаемости, и в большей степени стоит проблема сохранения имеющегося демографического потенциала, поэтому выявлен только один отличительный фактор -

заболевания шейки матки, которые, вероятно, являются причиной инфицирования и истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН).

Спонтанные ПР у представительниц славянского этноса чаще обусловлены отягощенным артифициальными абортами анамнезом, в то время как у тувинского этноса - инфекциями мочевыводящих путей до и во время беременности. Одинаковым фактором риска для индуцированных ПР у женщин этнических групп является артериальная гипертензия.

Оценка фето-плацентарного комплекса накануне родоразрешения установила ряд этнических различий, которые легли в основу разработки алгоритма помощи на прегравидарном и антенатальном этапах.

Особый интерес представляет глава 4, которая посвящена прогнозированию и ранней диагностике церебральных нарушений у недоношенного плода/ новорожденного. В первом разделе этой главы рассматриваются в качестве маркеров церебральных нарушений продукты оксидантно-антиоксидантного статуса, семейство ММП и их тканевой ингибитор. Предикторами церебральных повреждений плода при абдоминальном родоразрешении выступают высокие уровни малонового диальдегида, ММП-9 и угнетение активности ее тканевого ингибитора в амниотической жидкости.

В качестве предикторов церебральных нарушений доказаны энзимы оксидантно-антиоксидантного статуса и ММП-9, которые исследовали в пуповинной крови недоношенных новорождённых. При консервативном ведении родов у детей с тяжелой церебральной ишемией отмечается снижение активности каталазы, более того, она была значительно ниже, чем у детей после кесарева сечения. Самая высокая активность ММП-9 отмечалась в пуповинной крови новорожденных с тяжелой церебральной ишемией, извлеченных абдоминальным путем в связи с жизнеугрожающими ситуациями. С помощью математического моделирования автором разработаны формулы расчета прогноза неблагоприятных перинатальных исходов.

Заключение написано в большей степени как резюме собственных исследований, в нем имеется обсуждение с данными, полученными ведущими отечественными и зарубежными исследователями.

Выводы соответствуют поставленным задачам. Все семь выводов подкреплены статистически значимым цифровым материалом.

Практические рекомендации отражают дифференцированный подход на этапах прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения пациенток в соответствии с этническими различиями.

Автореферат достаточно полно отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями. Диссертация представляет собой законченный научный труд. Принципиальных замечаний по работе нет, однако в процессе изучения работы возникли следующие вопросы:

1. Объясните, пожалуйста, с чем связаны особенности структуры токолитиков, применяемых для транспортировки пациенток с угрожающими ПР, с преобладанием токолитиков 2 линии – бета-адреномиметиков?
2. Поясните, какие заболевания подразумевались в группе фоновые заболевания шейки матки и гормонозависимые заболевания половых органов?
3. Включались ли азиатки в Алтайском крае в данное исследование или это было критерием исключения?

Заключение

Диссертационная работа Ховалыг Нелли Михайловны «Факторы риска преждевременных родов и алгоритм помощи в зависимости от этнических особенностей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ремнёвой Ольги Васильевны, является законченным научным исследованием, отличающимся научной новизной, предлагающим новые возможности прогнозирования церебральной ишемии у

недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела. По актуальности, объему проведенных исследований, научной и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изм. и доп., последнее от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ховалыг Н.М. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.01 - акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Кемеровский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор
медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология,
профессор

Даю согласие на сбор, хранение и обработку персональных данных

Н.В. Артымук

Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А
Телефон: 8(3842) 73-48-56
Электронная почта: kemsma@kemsma.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Артымук Натальи Владимировны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., доцент

Кувшинов Д. Ю.

20 мая 2021 года

