

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей –
филиал федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
(НГИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России)

проспект Строителей, 5, г. Новокузнецк, 654005

Телефон: 8(3843) 45-48-73; факс 8(3843) 45-42-19

E-mail: postmaster@ngiuv.ru

ОГРН 1027739445876, ОКПО 05884587,

ИНН/КПП 7703122485/421743001

04.04.2022 № 532

УТВЕРЖДАЮ:

Директор НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России

Кан С.Л.

«04» апреля 2022г.



На №

от

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Ренге Людмилы 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

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из самых серьезных медико-социальных проблем современного акушерства. Их частота в мире колеблется от 5% в некоторых странах Европы до 18% в Африке. В России показатель в последнее десятилетие составляет 5-7% и не имеет тенденции к снижению, что связано с увеличением числа женщин, входящих в группу риска преждевременных родов (рубцы на матке, экстрагенитальные заболевания, многоплодная беременность после ВРТ и др.). Ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей, а в РФ на свет появляется таковых около 100 тысяч, среди которых очень высока перинатальная смертность (в 40 раз выше, чем у доношенных) и детская заболеваемость. Осложнения ПР являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет - ежегодно в мире умирает от них около 1 миллиона человек (ВОЗ, 2019).

В настоящее время многое сделано для снижения частоты ПР и улучшения перинатальных исходов. Выделены факторы риска, установлены диагностические критерии, обоснован выбор токолитиков и создана система регионализации перинатальной помощи пациенткам с ПР, но 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 роли

этнического фактора в медицинских исследованиях в России немного. Автор одновременно решает несколько разноплановых задач по проблеме: определяет вклад различных факторов риска ПР в зависимости от их клинического фенотипа и с учетом этнической принадлежности, проводит обоснование предикторов прогноза церебральной ишемии, а в заключении предлагает алгоритм акушерской 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, отражают суть выполненного исследования. Сформулированные автором выводы базируются на полученных научных данных, являются результатом их логичного обобщения и систематизации, вытекают из задач. 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 по проблеме ПР и новые предикторы церебральной ишемии прогноза плода и ранней диагностики у недоношенного новорожденного, а также алгоритм помощи 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 при 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 жителей 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 преждевременным родам. 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 134 страницах компьютерного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы и 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций,

достаточно 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 иностранных авторов. Обзор в полной мере отражает все современные вопросы ПР: причины, факторы риска и патогенез, также в обзоре даны те немногие исследования зарубежных исследователей, представляющие этнические различия ПР, изложен этносоциальный профиль тувинцев. Также 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 сибирских 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 гнездовое одномоментное исследование 584 пациенток славянского и тувинского этносов. Группу сравнения составили 127 пациентки 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), именно с позиции управляемости перинатальных исходов, т.к. при этом сроке применение неонатальных технологий позволяет оптимизировать перинатальные исходы в современных условиях, в том числе снизить смертность, заболеваемость и инвалидизацию у потомства.

Третий этап работы посвящен обоснованию предикторов прогноза в диагностике церебральных нарушений у плода и новорожденного с использованием 7 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 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 обусловило высокую потребность в оказании акушерско-неонатальной помощи на III уровне с использованием санитарной авиации, учитывая в 7 раз более низкую плотность населения в Республике Тыва при идентичной Алтайскому краю обширной территории. В Алтайском крае 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 никотинозависимость, внебрачная рождаемость, отягощенный медицинскими абортами и ранними репродуктивными потерями акушерский анамнез. Для тувинского этноса характерны высокие показатели рождаемости, и в большей степени стоит проблема сохранения имеющегося демографического потенциала, поэтому выявлен только один отличительный фактор - фоновая патология шейки матки, являющаяся вероятной причиной инфицирования и истмико-цервикальной недостаточности.

Индукцированные ПР у представительниц славянского этноса чаще обусловлены наличием в анамнезе медицинских аборт, 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 гипертензионный синдром.

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. Взяты эти маркеры в связи с тем, что по данным некоторых исследований они ассоциируются с гипоксией плода. 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 ферменты оксидантно-антиоксидантного статуса и ММП-9, которые исследовали в пуповинной крови недоношенных новорожденных. При консервативном ведении родов у детей с тяжелой церебральной ишемией отмечается снижение активности каталазы, более того, она максимально ниже, нежели у детей после кесарева сечения. Самая высокая активность ММП-9 отмечается 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.

Глава «Заключение» написана в большей степени как резюме собственных исследований, в ней имеется обсуждение с данными, полученными ведущими отечественными и зарубежными исследователями.

Выводы (их 7) соответствуют поставленным задачам. Все они 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. Чем обусловлена более высокая частота многоводия у представительниц тувинского этноса незадолго до преждевременных родов по результатам эхокопии фето-плацентарного комплекса?
2. В чем Вы видите ключевые отличия этносоциального профиля тувинской популяции женщин с преждевременными родами от славянской?
3. Почему для прогнозирования церебральной ишемии у недоношенных плодов/новорожденных из обширного семейства матриксных металлопротеиназ Вами избраны именно подтипы ММП-1 и ММП-9?

Заключение

Диссертационная работа Ховалыг Нелли Михайловны «Этнические, организационные и перинатальные аспекты различных клинических фенотипов преждевременных родов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ремнёвой О.В., является законченным научным исследованием, в которой содержится решение научной задачи - прогнозирование церебральной ишемии у недоношенных плодов/новорожденных с низкой и очень низкой массой тела и разработка алгоритма акушерской помощи при преждевременных родах на основе этнических факторов риска. 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.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ховалыг Н.М. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология, доцент



Ренге Людмила Владимировна
«04» 08 2022 г.

Даю согласие на сбор, хранение и обработку персональных данных

Ренге Л.В.



Подпись д.м.н., доцента Ренге Людмилы Владимировны заверяю:

Ученый секретарь НГИУВ – филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
к.м.н.



Лиханова М.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5, тел.: 7(3843)45-48-73, E-mail: postmaster@ngiuv.ru