

Министерство здравоохранения
Российской Федерации



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России)

Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00
E-mail: tgmu@tyumsmu.ru
ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859
ИНН/КПП 7203001010/720301001

28 МАР 2022

№ 774/03

На № _____ от _____ г.

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Тюменский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., доцент

И.М. Петров



2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Ховалыг Нелли Михайловны на тему «Этнические, организационные и перинатальные аспекты различных клинических фенотипов преждевременных родов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной диссертации

Преждевременные роды являются одной из серьезных проблем современного акушерства во всем мире. Их частота колеблется от 5 до 10% и, несмотря на появление новых технологий, не имеет тенденции к снижению. По данным Всемирной Организации Здравоохранения ежегодно во всем мире рождается 12,9 миллионов (9,6%) недоношенных новорожденных. Актуальность проблемы заключается в большом удельном весе недоношенных новорожденных в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, которая наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных родах. Немаловажным представляется потребность в огромных ресурсах системы здравоохранения на выхаживание и реабилитацию недоношенных

детей, особенно с экстремально низкой и очень низкой массой тела, что требует многостороннего изучения и комплексного подхода к ее решению.

Здоровье недоношенного ребенка определяет внутриутробное состояние, срок беременности и тактика ведения родов, регламентированная клиническими рекомендациями Минздрава РФ. основополагающие критерии оценки эффективности акушерской тактики - перинатальные исходы, на которые оказывают влияние материально-техническое оснащение акушерских стационаров, готовность неонатальной службы к оказанию адекватной помощи недоношенным новорожденным, а также выбор срока и способа родоразрешения в зависимости от причины недоношения.

Несмотря на большое количество научных исследований, эффективность предотвращения преждевременных родов невелика. Всестороннего изучения и совершенствования заслуживает оценка факторов риска, состояния фето-плацентарного комплекса, способы преждевременного родоразрешения, мероприятия, направленные на раннюю диагностику и прогнозирование церебральных повреждений недоношенного плода/ новорожденного с низкой и очень низкой массой тела.

Таким образом, тема диссертации Ховалыг Н.М. является актуальной, и имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Ховалыг Н.М. «Этнические, организационные и перинатальные аспекты различных клинических фенотипов преждевременных родов» выполнена в соответствии с планом научной работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационном исследовании 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 с высокой диагностической точностью - 92% (патент РФ на изобретение № 2745474).

Впервые установлены различия прегравидарных и реализовавшихся во время беременности факторов риска преждевременных родов в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель у представительниц славянского и тувинского этносов – коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва.

Показана диагностическая значимость определения оксидантно-антиоксидантных показателей в амниотической жидкости и пуповинной крови недоношенных новорожденных в прогнозе церебральных нарушений. Установлены предикторы церебральных повреждений плода при абдоминальном родоразрешении в сроки 28⁰-33⁶ недель в амниотической жидкости в виде высокого уровня МДА (4,1 нмоль/мл), ММП-9 (191,84 нг/мл) и угнетения активности её тканевого ингибитора (3,43 нг/мл).

Разработан лечебно- диагностический алгоритм помощи пациенткам славянской и азиатской этнических групп на прегравидарном и антенатальном этапах с учетом установленных различий факторов риска преждевременных родов, прогностических критериев церебральных нарушений плода/новорожденного и организации маршрутизации в соответствии с особенностями регионов Алтайского края и Республики Тыва.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные Ховалыг Н.М. результаты имеют весомую теоретическую значимость. Они расширяют представления об особенностях социально-экономического статуса, соматического и репродуктивного здоровья, осложнений беременности у представительниц малой азиатской этнической группы с преждевременными родами – тувинского этноса, коренных жительниц Республики Тыва.

Предложенные мероприятия по дифференцированной прегравидарной подготовке и антенатальному наблюдению пациенток групп риска по невынашиванию беременности с учетом этнической составляющей и выявленных факторов риска направлены на улучшение перинатальных исходов.

Особую научную значимость имеет определение в биологических средах недоношенного плода/новорожденного с низкой и очень низкой массой тела маркеров оксидативного стресса – семейства матриксных металлопротеиназ-1,-9, их тканевого ингибитора, продуктов оксидантно-антиоксидантного статуса. При индуцированных абдоминальных родах в

сроки 28⁰-33⁶ недель высокая концентрация матриксной металлопротеиназы-9 в амниотической жидкости может быть расценена как предиктор тяжелых перинатальных поражений ЦНС, а определение данного фермента в пуповинной крови сразу после рождения позволило автору разработать математическую модель расчета риска степени тяжести церебральной ишемии, включающую, помимо биохимического, клинически значимые критерии - срок и способ родоразрешения.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты исследования Ховалыг Н.М. можно рекомендовать для внедрения в работу медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь по профилю «акушерство и гинекология» - акушерских стационаров и перинатальных центров, а также использовать в образовательном процессе студентов, ординаторов, слушателей циклов постдипломного образования по специальности «акушерство и гинекология» в программах ДПО/НМО.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Диссертационное исследование построено согласно четко разработанному дизайну, позволяющему достичь поставленной цели при реализации сформулированных задач. Структура диссертационной работы и способ изложения полученного материала позволяют проследить логику построения рабочей гипотезы, анализ собственных данных последовательно перетекает в умозаключения и краткие резюме.

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, подтверждены данными исследования, четко сформулированы, основаны на литературно-библиографических данных, большом количестве клинических наблюдений, современных методах исследования.

Достоверность полученных результатов работы, обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений, поскольку базируется на продуманном методическом и методологическом подходе к выполнению исследования с использованием современных статистических методов. Это позволило выявить факторы риска преждевременных родов с учетом этнической принадлежности, разработать алгоритм прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения пациенток групп риска,

определить прогностические и диагностические предикторы степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных плодов/новорожденных с низкой и очень низкой массой тела.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Ховалыг Н.М. составлена в соответствии со структурой, рекомендованной ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации». Она состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы, приложения. Объем диссертации - 134 страницы, содержащий 25 таблиц и 17 рисунков. Список литературы включает 196 источников, из которых 85 отечественных и 111 – зарубежных авторов.

Введение диссертации полностью отражает современное состояние решаемой автором медицинской задачи, обосновывая формулировку цели исследования. Четко обозначенные задачи соответствуют поставленной цели, согласованы с этапами проведения работы.

В главе «Обзор литературы» изложены современные представления о факторах риска преждевременных родов и предикторах церебральных нарушений у недоношенных новорожденных. Литературный обзор легко читается, объясняет необходимость выполнения настоящего исследования. Особый интерес вызывают разделы, посвященные роли этнического фактора в медицинских исследованиях, этносоциальному профилю тувинцев и этническим аспектам преждевременных родов.

Глава «Материал и методы исследования» в достаточной степени отражает исследовательскую когорту (703 пациентки и их новорожденные), принцип формирования клинических групп, интерпретации результатов, используемые методы. Достоверность результатов обеспечена современными статистическими методами обработки цифрового материала с включением математического моделирования.

Результаты собственных исследований представлены и проанализированы в последующих двух главах, каждая из которых строго отражает сформулированные задачи для достижения поставленной цели. В третьей главе изучена эпидемиология преждевременных родов, качество медицинской эвакуации пациенток в Алтайском крае и Республике Тыва - сельскохозяйственных регионах с обширной территорией и большой сетью маломощных лечебных учреждений. Представляют особый интерес

выявленные автором клиничко-анамнестические прегравидарные и гравидарные факторы риска спонтанных и индуцированных преждевременных родов у представительниц славянской и азиатской популяции в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель. Полученные результаты клиничко-анамнестических сопоставлений позволили дифференцированно подойти к алгоритму прегравидарной подготовки и ведению беременности пациенток различных этнических групп с целью профилактики невынашивания беременности, а также к оказанию акушерской помощи в случае их развития. В данной главе также подробно изложены особенности фето-плацентарного комплекса и перинатальные исходы при различных клинических фенотипах преждевременных родов. Из полученных результатов логично вытекает необходимость проведения биохимических исследований - оценки тяжести оксидативного стресса и степени церебральных повреждений недоношенных в зависимости от клинического фенотипа преждевременных родов, что автором представлено в четвертой главе «Прогнозирование и ранняя диагностика гипоксических церебральных нарушений у недоношенного плода/новорожденного» с приведением клинических примеров для наглядности.

Глава «Заключение» написано полно и посвящена обсуждению результатов в сопоставлении с другими авторами и обоснованием предложенных моделей прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела.

Выводы обоснованы, в полной мере демонстрируют реализацию поставленных задач, имеют весомое научно-практическое значение.

Практические рекомендации соответствуют клинической направленности диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации Ховалыг Н.М. нет. Основная позиция автора представляется понятной и обоснованной. Изложенное позволяет высоко оценить диссертационное исследование Ховалыг Н.М., но вместе с тем хотелось бы задать ряд вопросов в порядке дискуссии:

- 1) В чем Вы видите причину различий прегравидарных факторов риска преждевременных родов у представительниц славянского и тувинского этносов.
- 2) Определение предикторов церебральной ишемии у новорожденных влияет на дальнейшую тактику ведения пациентов из группы высокого риска?

- 3) Почему именно амниотическая жидкость выбрана Вами в качестве среды для исследования биохимических маркеров оксидативного стресса у недоношенного плода и только при досрочном абдоминальном родоразрешении?
- 4) Чем обусловлен выбор срока беременности у обследованных женщин?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует основным данным, представленным в диссертации, и отражает ее наиболее существенные положения, выводы и практические рекомендации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 8 статей в журналах из Перечня рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 1 – в зарубежном журнале ВАК Узбекистана. По материалам диссертации получен патент РФ на изобретение №2745474 «Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела» от 25 марта 2021 г.

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

Таким образом, диссертационная работа Ховалыг Нелли Михайловны на тему «Этнические, организационные и перинатальные аспекты различных клинических фенотипов преждевременных родов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи оказания акушерской помощи при преждевременных родах пациенткам различных этнических групп в зависимости от их клинического фенотипа и прогнозированию перинатальных церебральных нарушений, имеющей важное значение для медицины, а именно для акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (послед. ред. от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а

