

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей отделом акушерства и гинекологии
федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-
исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских
наук Пановой Ирины Александровны по диссертации Фроловой Натальи
Алексеевны на тему: «Дифференцированный подход к выбору метода
профилактики преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым
формам плацентарной недостаточности», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук, по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность выполненного исследования

Тема исследования актуальна в связи с тем, что преэклампсия в настоящее время занимает ведущее место в структуре осложнений беременности и родов и имеет высокую частоту ассоциированных осложнений как для материнского организма, так и для ребенка. До настоящего времени, несмотря на достигнутый высокий уровень ряда медицинских технологий, многие вопросы, посвященные проблеме преэклампсии, остаются малоизученными, спорными и противоречивыми. Актуален поиск новых методов прогнозирования и ранней профилактики данного осложнения беременности, оценки вероятности развития преэклампсии еще до беременности, что позволит начиная с этапа предгравидарной подготовки провести комплекс профилактических мероприятий женщинам группы риска.

Диссертационное исследование посвящено разработке патогенетически обоснованных методов профилактики преэклампсии у беременных высокого риска по декомпенсации плацентарной недостаточности. Автор поставил перед собой сложные задачи по разработке новых способов профилактики преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности. В основу настоящего исследования положен комплексный подход к оценке состояния гомеостаза беременных группы высокого риска по декомпенсированной плацентарной недостаточности, что методологически правильно и обосновано сложностью патогенеза преэклампсии и плацентарной

№	9
Листов	30
Вх. №	432
Дат. №	05 20/6г.
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

недостаточности. Обоснование единых механизмов формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии позволило автору разработать и апробировать общие методы профилактики данных осложнений беременности. Крайне важным является то, что выбор профилактического средства был сделан в пользу немедикаментозного универсального регулятора гомеостаза – эндогенного карбогена (углекислого газа), дефицит которого при беременности усугубляется в силу снижения порога чувствительности дыхательного центра на фоне гормональных и соматических перестроек. Также интересным и подходящим для коррекции структурно-функциональных нарушений в эмбрио(фето)плацентарном комплексе и нарушений на ранних сроках, характерных для преэклампсии, является выбор профилактического средства – дидрогестерона, обладающего гормональными и иммуномодулирующими свойствами, который после 20-й недели сменяется на ангиопротектор диосмин. В целом, и регулируемые дыхательные тренировки легкой гиперкапнией, и гестаген дидрогестерон с диосмином, отвечают требованиям перинатальной фармакологии и обладают уникальными регуляторными свойствами при беременности высокого риска.

Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость проблемы, работа является актуальной не только в научном плане, но и для практического здравоохранения.

***Новизна исследования и полученных результатов, степень
обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации***

Новизна исследования состоит в том, что диссертант впервые разработал новые методы профилактики преэклампсии, основанные на регулярных дыхательных тренировках легкой гиперкапнией и приеме дидрогестерона до 20 недель беременности с последующим назначением диосмина.

В диссертационном исследовании Фроловой Натальи Алексеевны научно обоснован дифференцированный подход к выбору профилактических

мероприятий при высоком риске развития преэклампсии, особенно ее тяжелых форм, а также декомпенсированной плацентарной недостаточности

Автором впервые предложены критерии контроля результативности мероприятий по профилактике преэклампсии, разработана математическая модель прогноза манифестации данного осложнения у беременных, получающих превентивное лечение.

Приоритет разработанных методов подтвержден 4 патентами РФ на изобретения и 5 рационализаторскими предложениями.

Обоснованность научных положений, рекомендаций и достоверность результатов исследований подтверждаются корректностью применения апробированного математического аппарата.

***Значимость для науки и практики результатов диссертации,
возможные конкретные пути их использования***

Теоретическая значимость научной работы заключается в том, что диссертант раскрыл единые механизмы формирования преэклампсии и плацентарной недостаточности. Научно обоснованный персонифицированный подход к подбору профилактических мероприятий преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности позволил разработать алгоритмизированный таргетный принцип работы с женщинами, начиная с этапа планирования беременности, и с беременными женщинами с ранних сроков гестации, позволяющий уменьшить фармакологическую нагрузку на мать и плод, снизить частоту развития данных осложнений беременности.

Предложены инструменты математического прогноза развития преэклампсии у беременных высокого риска по нарушению формирования фетоплацентарного комплекса, манифестации преэклампсии у беременных, получающих превентивное лечение и критерии контроля результативности мероприятий по профилактике преэклампсии.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности родовспомогательных учреждений, могут быть внедрены в учебный процесс вузов в качестве информационно-образовательной программы. Материалы исследования можно использовать при проведении семинаров и чтении лекций студентам, ординаторам и специалистам со средним и высшим медицинским образованием по соответствующим разделам акушерства.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 121 отечественных и 52 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 30 рисунками.

Введение написано лаконично, логично убеждая в необходимости данного научного исследования. Цель исследования имеет четкую формулировку. В соответствии с поставленной целью определены 7 задач, призванных полностью раскрыть тему диссертации.

В **I главе** «Обзор литературы» приводятся современные сведения о патогенетических механизмах формирования преэклампсии и плацентарной недостаточности, раскрывается роль локальных изменений в фетоплацентарном комплексе при плацентарной недостаточности в формировании системных изменений при преэклампсии. В отдельной подглаве показаны способы профилактики преэклампсии, оцененные с позиции доказательной медицины. Н.А. Фроловой делается вывод, что, несмотря на активную работу по совершенствованию методов профилактики данного осложнения гестации, данная проблема далека от решения, что диктует необходимость углубленных исследований в этом направлении. Глава читается с большим интересом, написана в хорошем литературном стиле.

В разделе «Материалы, методы исследования и профилактики» (**II глава**) представлены этапы проведенного исследования, дизайн исследования, дана

медико-социальная характеристика групп сравнения. В данной главе проведен количественный и качественный анализ факторов риска у женщин подгрупп сравнения, который лег в основу дифференцированного подбора превентивного метода. Автор сделал заключение о сопоставимости групп по количеству факторов риска, приходящихся на одну женщину, среднему количеству баллов на одну женщину по прогностической оценочной шкале. Схемы применения профилактических средств на этапе предгравидарной подготовки и во время беременности представлены в отдельной подглаве. Все используемые медикаментозные и немедикаментозные профилактические средства обоснованны, разрешены для применения на территории РФ, учтены противопоказания для использования во время гестации. Методы исследования и статистической обработки данных современны, стандартизованы, имеют высокую диагностическую ценность.

В III главе «Результаты собственных исследований» на основе детального анализа результатов клинических и лабораторно-инструментальных исследований беременных Id подгруппы без профилактического лечения (сопоставлялись данные по беременным с изолированной реализацией тяжелых форм плацентарной недостаточности и при сочетанной реализации преэклампсии и плацентарной недостаточности) доказана общность механизмов формирования преэклампсии и тяжелых форм плацентарной недостаточности. Выявлена закономерность: изменения при плацентарной недостаточности носят локальный характер, а при преэклампсии – системный, что совпадает с мнением многих отечественных и зарубежных авторов. Данный подход был необходим автору в качестве исходного этапа для обоснования проведения превентивных мероприятий в отношении преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности. Кроме того, полученные данные подтверждают возможность единой профилактики преэклампсии и тяжелых форм плацентарной недостаточности.

На основе лабораторных показателей, характеризующих эндотелиально-гемостазиологическую дисфункцию, индуцированный трофобластом апоптоз лимфоцитов, децидуализацию материнской части плаценты, плацентарный ангиогенез и энергообмен, воспалительный процесс в плаценте, модуляцию иммунного ответа, общий реактивный потенциал организма, выделены предикторы, которые являются информативными за 4-6 недель до реализации преэклампсии. С помощью эпидемиологических методов доказательной медицины показана высокая прогностическая значимость таких предикторов, как количество циркулирующих эндотелиальных клеток, фибронектин, плацентарный альфа-1-микроглобулин.

Динамическое лабораторное тестирование, ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса, гестационные и перинатальные исходы, а также морфологическое исследование плацент показали высокую эффективность апробированных методов профилактики при их дифференцированном персонализированном назначении. Так, наиболее эффективным оказался метод профилактической карбогенотерапии, который позволил снизить частоту преэклампсии в 2,7 раза по сравнению с беременными без превентивных мероприятий, её тяжелых форм – в 15 раз. Близким по результативности стал метод последовательного применения дидрогестерона и ангиопротектора диосмина: снижение преэклампсии отмечено в 2,3 раза, а её тяжелых форм – в 5 раз. При этом применение низких доз ацетилсалициловой кислоты снизило частоту преэклампсии в 1,7 раза, её тяжелых форм в 2,5 раза, а применение препарата магния в 1,6 раза и 1,8 раза соответственно. Средняя частота реализации тяжелых форм плацентарной недостаточности по всем подгруппам с профилактическими мероприятиями снизилась в 3,7 раза, по сравнению с Iд подгруппой. Неудачи профилактики преэклампсии автор связывает с отсутствием периконцепционной подготовки при назначении низких доз ацетилсалициловой кислоты, недостаточной компенсацией дефицита

внутриклеточного магния, а также в целом по подгруппам - с отсутствием прегравидарной подготовки.

Отдельная подглава посвящена разработке модели эффективности профилактических мероприятий и оценке эффективности методов профилактики преэклампсии у беременных высокого риска методологическими стандартами доказательной медицины. В предложенной математической модели представлены наиболее значимые предикторы преэклампсии, что позволяет повысить точность и стандартизировать риск ее развития, а также предсказать прогноз в зависимости от эффективности превентивного лечения. Данную подглаву украшают два клинических примера, демонстрирующие благоприятный и неблагоприятный прогноз в отношении реализации преэклампсии на фоне проводимого превентивного лечения. Стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех апробированных методов профилактики осложненного течения беременности и показали, что наиболее эффективными, при учете персонализированного и предикторного назначения, оказались методы карбогенопрофилактики и последовательного назначения дидрогестерона и диосмина.

В заключении проводится обсуждение всех полученных результатов. Украшением раздела являются схемы профилактического действия апробированных профилактических агентов и предлагаемый алгоритм персонифицированного подбора превентивного агента у беременных с высоким риском развития преэклампсии и декомпенсированной плацентарной недостаточности.

Выводы и практические рекомендации автора логически вытекают из результатов исследования, отражают весь спектр поставленных задач.

Материалы диссертации полно опубликованы в 20 печатных работах, из них 8 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации научных результатов диссертаций, получено 4 патента на изобретения, 5 рационализаторских предложений.

Принципиальных замечаний по работе нет. Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту несколько вопросов:

1. Как объяснить развитие преэклампсии у женщин подгрупп сравнения, получавших превентивную терапию?
2. С чем связана столь высокая частота реализации плацентарной недостаточности и преэклампсии у беременных, отказавшихся от профилактических мероприятий?

Эти вопросы не касаются основных положений, многосторонне изложенных и проанализированных в диссертации, а вызваны теоретическим интересом к общей проблематике профилактики преэклампсии и не снижают высокой положительной оценки работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует ее содержанию, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Заключение

Диссертационная работа Фроловой Натальи Алексеевны на тему: «Дифференцированный подход к выбору метода профилактики преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной, самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена задача по совершенствованию оказания медицинской помощи женщинам с риском реализации преэклампсии и тяжелой хронической

плацентарной недостаточности путем разработки научной концепции по превентивному лечению преэклампсии, что имеет существенное значение для науки и практического здравоохранения. Работа полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Заведующая отделом акушерства и
гинекологии
федерального государственного
бюджетного учреждения «Ивановский научно-
исследовательский институт материнства
и детства им. В.Н. Городкова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,

153045, г. Иваново, ул. Победы, 20,
тел. 8(4932)351846, e-mail: ia_panova@mail.ru

доктор медицинских наук
14.01.01 – Акушерство и гинекология

Панова Ирина Александровна

«27» мая 2016 г.

Подпись д.м.н. Пановой Ирины Александровны заверяю
Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «Ив НИИ МиД имени
В.Н.Городкова» МЗ РФ,
д.м.н., проф.

Назаров Сергей Борисович

