

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Пановой Ирины Александровны на диссертационную работу Грачевой Марии Ивановны на тему «Тактика ведения беременных с преэклампсией на основании определения уровня внеклеточной ДНК», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

1. Актуальность выполненного исследования

Преэклампсия является важной медико-социальной проблемой во всем мире, оставаясь одной из главных причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. По данным Минздрава России в течение последнего десятилетия гипертензивные расстройства при беременности занимают 3-4 место среди причин материнской смертности. Осложнениями преэклампсии являются HELLP-синдром, нарушения мозгового кровообращения, отслойка плаценты, плацентарная недостаточность с синдромом задержки роста плода, акушерские кровотечения. Последствия тяжелой преэклампсии и эклампсии снижают качество последующей жизни женщины. У недоношенных детей от матерей с преэклампсией регистрируются нарушения физического и психического развития, высокий процент соматических заболеваний. Патологические изменения, обусловленные преэклампсией, во время беременности только прогрессируют, поэтому единственным эффективным методом лечения данного осложнения на сегодняшний день остается родоразрешение. В связи с этим, одной из основных задач современного акушерства является выявление новых звеньев патогенеза преэклампсии, которые помогли бы до конца понять природу данного осложнения беременности и разработать профилактические мероприятия.

Особенно актуальными являются исследования направленные на выявление и изучение специфичных малоинвазивных маркеров преэклампсии для определения тактики ведения беременности, сроков и методов родоразрешения, а так же ведения послеродового периода.

Данные полученные в последние два десятилетия показывают, что одним из перспективных маркером прогнозирования преэклампсии является количественное определение внеклеточной фетальной ДНК. В настоящее время проводится несколько многоцентровых исследований для подтверждения прогностической ценности внеклеточной фетальной ДНК в комбинации с другими потенциальными маркерами преэклампсии.

Комплексная оценка уровней общей внеклеточной и фетальной ДНК позволит использовать их в клинической практике для диагностики и оценки тяжести преэклампсии.

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

Исследование выполнено в полном объеме и представляется достаточным для получения достоверных данных, а методологическая часть работы соответствует основным требованиям научного исследования. В данной работе автор использовал комплекс современных методов исследования. Автором четко и лаконично сформулирована цель исследования. Решение поставленных задач проводилось на современном доказательном уровне. Статистическая обработка полученных результатов, выполненная с использованием современных методов позволила получить точные и достоверные результаты исследования и выводы. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, изложенным в диссертации. Полученные достоверные результаты, после глубокого анализа и статистической обработки составили основу выносимых на защиту научных положений и выводов. Практические рекомендации четко обоснованы результатами проведенных исследований и могут быть внедрены в работу специализированных акушерских и гинекологических стационаров.

3. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в работе, определяется значительным объемом проведенных исследований с использованием современных, высокотехнологичных лабораторных и статистических методов. Достоверность основных научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы обоснована значительным объемом фактического материала. В работе представлены результаты обследования и исход родов у 181 пациентки.

Крайне интересным с научной точки зрения является показанная высокая диагностическая ценность уровней общей и фетальной внеклеточной ДНК в крови матери при преэклампсии. Причем, определение общей ДНК в крови матери более информативно для диагностики ПЭ, так как в отличие от фетальной ДНК ее уровень в крови определяется не только процессами некроза и апоптоза клеток плаценты, но в большей степени аналогичными реакциями в сосудах и органах-мишенях беременной женщины.

В результате исследования получены новые данные о патогенезе преэклампсии, показана взаимосвязь между внеклеточной ДНК в крови матери и уровнем IL-6 и IL-10.

В ходе исследования автором разработан алгоритм ведения беременных с преэклампсией, который позволит оценить степень ее тяжести с последующим решением вопроса о тактике ведения беременности и определении оптимального срока родоразрешения.

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

Завершенный труд Грачевой М.И. уточняет и дополняет уже имеющиеся знания о клинико-анамнестических особенностях женщин, угрожаемых по развитию преэклампсии, что позволяет сформировать группы риска для динамического наблюдения.

Предложены новые диагностические и прогностические критерии преэклампсии. В процессе исследования автором разработан и успешно внедрен в практику алгоритм ведения беременных с преэклампсией с учетом уровня свободной внеклеточной ДНК в крови матери. Применение данного алгоритма позволит снизить перинатальные осложнения.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена по традиционному плану на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений, приложения. Библиография включает в себя 212 литературных источника. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 19 рисунками.

Во **введении** диссертантом на основании литературных данных отечественных и зарубежных авторов обосновывается актуальность и целесообразность проведения настоящего исследования, его цели и задачи.

В главе **обзор литературы** автор отразил современные аспекты и проблемы диагностики преэклампсии, особенности течения и осложнения беременности и родов у данной когорты пациенток.

Опираясь на данные обзора литературы, диссертант доказывает не только необходимость проведения настоящей работы, но и четко обосновывает причины выбора женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией. В первой главе показана актуальность и перспективность оценки уровня общей и фетальной ДНК, а также цитокинов для оценки тяжести преэклампсии и прогнозирования перинатальных осложнений.

Во **второй главе** подробно представлен дизайн исследования, процесс формирования групп пациентов, тщательно описаны материал и методы

исследования, характеризующих диссертанта, как сложившегося квалифицированного акушера-гинеколога, представившего подробную характеристику диагностического поиска и его особенностей в развитии преэклампсии.

В главе третьей обсуждаются результаты собственных наблюдений. В главах собственных результатов исследования представлены данные особенностей анамнеза, исходной клинической характеристики, течения беременности, родов и послеродового периода, особенностей течения раннего неонатального периода. Проведён сравнительный анализ особенностей течения беременности у пациенток с преэклампсией и без нее. Полученные результаты убедительно доказывают, что развитие преэклампсии ассоциировано с увеличением уровней общей и фетальной внеклеточной ДНК. Однако особое внимание уделяется оценке уровня общей внеклеточной ДНК, которая обладает лучшими диагностическими характеристиками для оценки степени тяжести преэклампсии. О хорошей диагностической эффективности общей внеклеточной ДНК свидетельствует чувствительность равная составила 89,4% и специфичность 93,7%.

Методическая сторона работы не имеет замечаний, при ее выполнении использованы современные как клинические, так и статистические методы исследования.

То, что большая часть работы представлена результатами собственных исследований, а лабораторные исследования проведены диссертантом совместно с руководителем лаборатории является большой заслугой автора и отражает правильную выбранную им стратегию при оформлении диссертации.

В четвертой главе проводится детальное обсуждение полученных автором результатов с учетом данных современных исследований, проводимых как в России, так и за рубежом.

После проведения количественного ПЦР-анализа путем определения концентрации промотора гена RASSF1A для определения общей внеклеточной и фетальной ДНК была показана высокая корреляция между данными показателями как в группе пациенток с преэклампсией, так и в группе сравнения. Уровень определения общей внеклеточной ДНК в крови беременной обладает наибольшей информативностью в сравнении с уровнем фетальной внеклеточной ДНК. Полученные данные позволяют использовать данные показатели в качестве маркеров преэклампсии.

Для оценки влияния лечения на уровень свободной внеклеточной ДНК был проведен повторный анализ через 48 часов терапии, в ходе

которого была рассчитана разница между конечным и исходным уровнем. При проведении исследования доказано, что повышение уровня свободной внеклеточной ДНК на фоне проводимой терапии является неблагоприятным прогностическим критерием и зачастую сопряжено с высоким риском перинатальных осложнений.

В ходе проведения иммунологических исследований при преэклампсии было отмечено повышение уровней IL-6 и IL-10. Также в данной группе пациенток наблюдалась корреляция уровней общей и фетальной внеклеточной ДНК с уровнем IL-6 и IL-10. Полученные данные могут являться показателями интенсивности разрушения клеток трофобласта плаценты и эндотелия материнских сосудов при системном воспалительном ответе, который характерен для преэклампсии.

В заключении диссертант объединил сведения, приведенные в предшествующих главах, подвел итоги исследования и сформулировал **выводы**, по сути, и объему соответствующие цели и отражающие решение поставленных в диссертационной работе задач. На основании выводов предложены **практические рекомендации**, позволяющие внедрить полученные научные результаты в практическое здравоохранение. Оформление диссертационной работы отличает грамотность изложения материала, представленный материал читается легко и с интересом.

Работа построена методически грамотно: поставлены задачи, определены материал и методы решения задач, из полученных результатов логично вытекают выводы.

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

Материалы диссертации изложены в 7 научных публикациях.

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

1. Возможно ли широкое внедрение в практическое здравоохранение предлагаемых Вами диагностических и прогностических критериев и какова стоимость определения используемых лабораторных показателей?

6. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Грачевой Марии Ивановны на тему «Тактика ведения беременных с преэклампсией на основании определения уровня

внеклеточной ДНК», выполненная под руководством доктора медицинских наук Кан Натальи Енкиновны и кандидата медицинских наук Красного Алексей Михайловича, 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 разработке новых методов диагностики преэклампсии на основании определения внеклеточной ДНК, что имеет существенное значение для науки и практического здравоохранения.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Грачевой Марии Ивановны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Грачева Мария Ивановна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

заведующая отделом акушерства и гинекологии,

ФГБУ "Ивановский

научно исследовательский институт

материнства и детства имени

В.Н. Городкова" Министерства

здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент

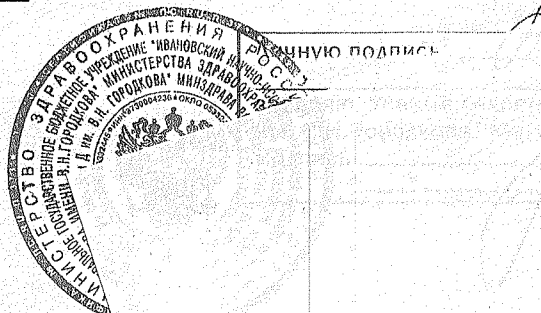
Панова Ирина Александровна



153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

Тел.: 8 (4932) 351846, e-mail: ivniimid@inbox.ru

« 9 » января 2019 года



14.01.2019г