

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Светланы Григорьевны Цахиловой на диссертационную работу Тютюнник Наталии Викторовны на тему «Клинико-патогенетические особенности преэклампсии на основании изучения уровня антигликановых антител и углеводного профиля плаценты», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Тютюнник Наталии Викторовны освещает вопросы диагностики, ранней профилактики и тактики ведения наиболее актуальной проблемы современного акушерства – преэклампсии. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению этиологии, патогенеза, а также способам прогнозирования и профилактики, частота развития данного осложнения не имеет тенденции к снижению. В структуре причин материнской смертности преэклампсия и гипертензионные расстройства во время беременности занимают третье место и являются одними из основных причин неблагоприятных исходов для матери и плода. Кроме того доказанным является факт развития последствий как в послеродовом периоде у женщины, так и при катамнестическом наблюдении детей, рожденных от матерей с преэклампсией.

В этом ключе, важное значение имеет определение группы высокого риска развития преэклампсии для более тщательного мониторинга и раннего начала профилактики. Принято считать, что в основе патогенеза преэклампсии лежат такие состояния как: дисфункция эндотелия, изменения в иммунной системе, нарушения гемостаза, активация процессов перекисного окисления липидов.

Как известно, 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 поиск ранних предикторов развития преэклампсии и разработка профилактических мероприятий.

В течение последних лет было предложено значительное количество клинических, биохимических и биофизических скрининг-тестов для доклинической детекции преэклампсии, однако они не являются оптимальными в виду их низкой чувствительности и специфичности. Учитывая вышесказанное, огромный интерес представляют дальнейшие исследования по выявлению ключевых факторов развития преэклампсии с целью создания современных, малоинвазивных и информативных методов диагностики и прогнозирования преэклампсии.

Ранее были показаны данные относительно изменений профиля экспрессии гликанов при преэклампсии, обусловленные морфофункциональными изменениями в плацентарной ткани. При этом отмечаются нарушения углеводного фенотипа при преэклампсии по сравнению с физиологически протекающей беременностью, а степень их выраженности зависит от степени тяжести преэклампсии.

В связи с этим перспективным является изучение углеводного профиля плаценты и патогенетически значимых аутоантител с целью оптимизации ранней диагностики преэклампсии и дальнейшего ведения беременности, определения сроков и тактики родоразрешения.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Объем обследованной выборки является достаточным и соответствует требованиям биомедицинской статистики для получения значимых

результатов, соответствует основным требованиям к научному исследованию. Работа была проведена в два этапа: на первом этапе проведено одномоментное поперечное обследование 235 женщин, родоразрешенных с 2015 по 2018гг.; на втором этапе работы проведено когортное исследование, в которое согласно критериям включения и исключения были отобраны 178 беременных, разделенных на две группы (83 пациентки с преэклампсией и 95 беременных с физиологически протекающей беременностью).

Наряду со стандартными методиками в исследовании проведено изучение углеводного профиля плаценты методом лектиновой гистохимии, а также применен микрочиповый метод для изучения спектра антигликановых антител.

В работе автором использованы современные методы исследования, а статистическая обработка полученных данных проведена на соответствующем уровне и обеспечивает достоверность полученных результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, представленным в диссертации.

Научная новизна работы

В работе автором уточнены и дополнены уже имеющиеся знания о клиничко-анамнестических особенностях женщин, угрожаемых по развитию преэклампсии, что позволило создать прогностическую модель развития преэклампсии и выделить группы риска для динамического наблюдения.

Высокотехнологичными и современными методами было выполнено исследование углеводного профиля плаценты. В результате проведенной работы расширены теоретические представления о патогенезе преэклампсии на основании данных об изучении гликома плаценты. Результаты исследования свидетельствуют о существенной разнице состава гликокаликса синцитиотрофобласта и эндотелия терминальных ворсин при

тяжелой преэклампсии в отличие от физиологически протекающей беременности, что может быть следствием нарушения плацентации, системного воспалительного ответа, а также формирования толерантности к фетальным аллоантигенам. Вышеперечисленные структуры плаценты входят в состав плацентарного барьера – синцитиотрофобласт контактирует с материнской, а эндотелий с плодовой кровью, соответственно, выявленные изменения значимы в патогенезе преэклампсии и согласуются с современным представлением о различных механизмах развития тяжелой и умеренной преэклампсии.

В работе проведено изучение содержания и спектра антигликановых антител в крови при физиологической беременности и при преэклампсии. Автором было установлено, что при преэклампсии снижается уровень естественных антигликановых антител, данные изменения гуморального иммунитета свидетельствуют о нарушенных механизмах регуляции физиологического гомеостаза при преэклампсии и указывают на различные патогенетические механизмы развития ее форм. Кроме этого, диссертантом были установлены диагностически значимые сочетания антигликановых антител, которые могут рассматриваться в качестве перспективных маркеров развития преэклампсии, что чрезвычайно важно для практического применения в клинике.

Практическая значимость

Диссертанту в результате проведенного исследования удалось выявить и уточнить клиничко-anamнестические факторы риска развития преэклампсии, позволяющие сформировать группу риска по развитию данной патологии. На основании метода бинарной логистической регрессии автором была построена модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии с высокой чувствительностью и специфичностью.

Так как плацента является основным органом, изменения которого предопределяет развитие преэклампсии, автором были изучены гликом плаценты, как один из факторов, отражающих патогенез преэклампсии, и антигликановые антитела, как показатель гиперактивации иммунной системы. На основании определения сочетания антигликановых антител в периферической крови, диссертантом сформулированы положения об использовании данных маркеров в качестве предикторов степени тяжести преэклампсии для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

В результате выполненного исследования разработан и внедрен в клиническую практику современный алгоритм диагностики преэклампсии, основанный на проведении многофакторного анализа, включающего клинические, биохимические, иммунологические предикторы, для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов. Внедрение разработанного алгоритма в практику акушерских стационаров и перинатальных центров, работающих в системе высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи, позволит снизить частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода, перинатальной заболеваемости и смертности.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Библиографический указатель достаточно широк и включает в себя 310 работ цитируемых авторов, из них 81 на русском и 229 на иностранных языках. Рисунки и таблицы информативны и отражают полученные результаты. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Автором представлены современные диагностические и прогностические критерии преэклампсии, этиология, классификация, патогенетические аспекты, а также методы прогнозирования данного состояния. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и ее апробация, отражен личный вклад автора.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описан дизайн исследования, указаны методы включения и исключения пациентов в группы, установлены четкие критерии формирования групп, использованы современные методы исследования, включающие общеклинические, лабораторные, специальные.

В главах «Собственные результаты исследования» проведен анализ данных исходной клинико-анамнестической характеристики, акушерских и перинатальных исходов у беременных с преэклампсией. Диссертантом проведено одномоментное поперечное исследование для выявления различий в особенностях акушерского анамнеза, течения беременности, родов, исходов для матери и плода у женщин с преэклампсией и нормальной беременностью. Проведенный анализ подтвердил значимость клинико-анамнестических данных в развитии преэклампсии.

Также показаны новые факторы развития преэклампсии, обуславливающие целесообразность проведения специальных методов исследования по изучению патологических процессов на территории «мать-плацента-плод». Важная роль отведена результатам исследования гликанов и антигликановых антител при преэклампсии, поскольку они позволяют существенно дополнить существующий взгляд на патогенез преэклампсии.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор подробно и обстоятельно проводит анализ данных, оценивает взаимосвязь исходов с

факторами риска. В этой главе также проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными литературы по исследуемой теме.

Материал структурирован, изложен грамотным научным стилем. Работа построена методически правильно: поставлены задачи, определены материал и методы решения задач, из полученных результатов логично вытекают выводы.

Полученные в работе результаты позволили автору сформулировать алгоритм диагностики и прогнозирования преэклампсии, с помощью которого осуществляется более эффективная диагностика и профилактика развития данного состояния.

В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к рассматриваемой диссертации нет, автор достоин искомой степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Тютюнник Наталии Викторовны на тему «Клинико-патогенетические особенности преэклампсии на основании изучения уровня антигликановых антител и углеводного профиля плаценты», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в акушерстве – оптимизации диагностики преэклампсии и оценка степени ее тяжести на основании изучения уровня антигликановых антител и углеводного профиля плаценты для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Тютюнник Наталии Викторовны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства
и гинекологии стоматологического факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Цаплинская Светлана Григорьевна

127473, г. Москва, ул. Делегатская д. 20. стр. 1
тел.: 8(495)609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цаплиной С.Г. _____ верно:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Басюк Ю.А.

«27» 03 2019 г.

28.03 2019