



«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»



доктор медицинских наук, профессор РАН

Н.В. Зароченцева

05 _____ 2023г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Долгополовой Елены Леонидовны на тему «Прогнозирование перинатальных исходов при преэклампсии на основании комплексного анализа антигликановых антител», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Долгополовой Елены Леонидовны посвящена актуальной проблеме в современном акушерстве - преэклампсии (ПЭ), тяжелому осложнению беременности, оказывающему неблагоприятные, в том числе отдаленные последствия для здоровья матери и ребенка. По оценкам различных авторов, частота развития ПЭ варьирует от 2 до 15% среди всех беременностей; в структуре причин материнской смертности ПЭ занимает 3-е место; при этом заболеваемость и смертность новорожденных достигает 10%. Во всем мире от этого заболевания ежегодно умирают 76 000 женщин и 500 000 младенцев. Учитывая многочисленные исследования, некоторые вопросы остаются спорными, что подтверждает необходимость и актуальность изучения данной проблемы. Несмотря на большой пласт уже имеющихся накопленных данных, в последние годы были описаны новые маркеры данного осложнения беременности, свидетельствующие о том, что в развитии ранней и поздней ПЭ могут быть задействованы принципиально разные молекулярные пути

патогенеза. Тем не менее, центральная роль плаценты неоспорима, и существует необходимость в улучшении понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушения функции плаценты. На сегодняшний день существуют маркеры, активно применяемые в клинической практике и прогнозирующие риск развития ПЭ. Однако предикторов развития перинатальной патологии нет.

Значимым аспектом изучения патофизиологии ПЭ является отсутствие научно обоснованных данных, которые позволили бы ответить на вопрос о том, что является причиной, пусковым механизмом и предиктором развития ПЭ и тяжелых неонатальных осложнений. Последние исследования показали, что новое представление о ПЭ могут дать антигликановые антитела (АГАТ). Изучение АГАТ при ПЭ позволит улучшить понимание патогенеза заболевания и использовать их в качестве прогностических маркеров. Антигликановые антитела при ПЭ специфически связываются с углеводными цепями гликанов гликокаликса, ассоциированных с мембраной трофобласта, способны фиксировать комплемент и влиять на межклеточные контакты, приводя к шеддингу клеток трофобласта и поступлению их в кровь матери. Их уровень в крови может быть параметром, косвенно отражающим активацию/супрессию иммунного ответа, что также является значимым для изучения механизмов развития болезни. Также на настоящий момент отсутствуют предикторы перинатальных исходов при ПЭ, поэтому АГАТ могут рассматриваться как перспективные маркеры для этих целей. По этой причине актуальной является идентификация патогенетически значимых антител, спектр и специфичность которых, позволит сформировать представление о детерминантах развития заболевания и прогнозировать перинатальные исходы.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Долгополовой Елены Леонидовны на тему «Прогнозирование перинатальных исходов при преэклампсии на основании комплексного анализа антигликановых антител», посвященная оптимизации тактики ведения беременности и прогнозирования перинатальных исходов при преэклампсии на основании комплексного анализа

антигликановых антител в периферической крови матери и пуповинной крови, является своевременной и актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений. Анализ клинико-анамнестических данных продемонстрировал, что значимыми факторами риска развития как ранней, так и поздней преэклампсии являются наличие хронической артериальной гипертензии, эндокринной патологии, первая беременность; для ранней ПЭ – отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям; для поздней ПЭ – метаболические нарушения. Показано, что плацентарные нарушения являются ранними проявлениями преэклампсии, которые впоследствии могут приводить к развитию ЗРП (задержки роста плода).

Впервые показано, что между АГАТ класса G периферической и пуповинной крови на поздних сроках беременности имеются сильные высокосignимые корреляционные связи, свидетельствующие о материнском происхождении антител пуповинной крови и возможностях их использования для предикции перинатальных осложнений до родов по анализу крови матери.

Впервые найдены диагностические сигнатуры, состоящие из антигликановых IgM и IgG, для ранней и поздней преэклампсии, которые характеризуются высокими значениями чувствительности (88% для ранней и 71% для поздней ПЭ) и специфичности (86% для ранней и 95 % для поздней ПЭ) и позволяют предсказывать развитие перинатальной и неонатальной патологии у новорожденных у матерей с преэклампсией.

Идентифицированы антигликановые IgG, которые рекомендовано отслеживать в динамике первых месяцев жизни в катамнезе у здоровых младенцев, рожденных у матерей с беременностью, осложненной развитием поздней преэклампсии для выявления развития отдаленных последствий перинатального стресса.

На этапах выполнения диссертационной работы проведен анализ частоты материнских и неонатальных осложнений в зависимости от срока родоразрешения при ПЭ, а также установлено влияние тактики ведения беременности (активная/выжидательная) на отдаленные исходы новорожденных.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Выполненная диссертационная работа Долгополовой Елены Леонидовны, кроме бесспорной теоретической важности, имеет большое практическое значение. По результатам проведенного исследования идентифицирован спектр АГАТ, рекомендованных к определению у беременных с риском преэклампсии для ее диагностики и выбора тактики ведения беременности.

Идентифицирован спектр антител, рекомендованных к отслеживанию у детей первого года жизни в катамнезе, матери которых имели ПЭ во время гестации.

Предложена модель прогнозирования исходов для матери и плода при ПЭ в зависимости от определения АГАТ в сыворотке крови матери и пуповинной крови.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность данных исследования подтверждается достаточной выборкой пациентов (116 человек), а также полученными результатами, на основании использования современных лабораторных и инструментальных методов обследования, грамотной статистической обработкой данных. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка / Колмогорова-Смирнова). В зависимости от нормальности распределения данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) или медианы (Me)

и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения групп применялись: t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ, критерии Тьюки и Геймса-Хауэлла, U-критерий Манна-Уитни, критерии Краскела-Уоллиса и Данна с поправкой Холма, хи-квадрат Пирсона, критерий Фишера, коэффициент корреляции Пирсона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, показатель отношения шансов (ОШ).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Долгополовой Е.Л. построена по традиционному плану, изложена на 164 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована, содержит 31 таблицу и 40 рисунков. Рисунки и таблицы являются достаточно информативными. Задачи правильно сформулированы и определяют цель исследования. Автор работы представил убедительные доводы для проведения настоящего исследования, обосновал актуальность.

Диссертация состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 253 литературных источника, в том числе 13 – на русском и – 240 на иностранных языках.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК, предъявляемыми к диссертациям.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы, подробно описаны материалы и методы исследования, представлены выводы и практические рекомендации, что позволяет оценить научную новизну исследования и ее практическую значимость. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанный на основании полученных результатов алгоритм выбора тактики ведения пациенток с преэклампсией, основанный на комплексной оценке анамнестических факторов, стандартных клинико-лабораторных и инструментальных обследований, дополненный специальными методами исследования внедрен в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. Академика В. И. Кулакова» Минздрава России. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для оптимизации тактики ведения беременности и прогнозирования перинатальных исходов при преэклампсии, а также в научных исследованиях, изучающих данную проблематику.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационной работе, целесообразно использовать в разработке образовательных программ, лекций для ординаторов и врачей акушеров-гинекологов, а также для подготовки информационных материалов с целью продолжения исследований в данном направлении.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Долгополовой Елены Леонидовны на тему «Прогнозирование перинатальных исходов при преэклампсии на основании комплексного анализа антигликановых антител» является завершенной научно-квалификационной работой, содержит решение новой актуальной научной задачи акушерства и гинекологии - оптимизации тактики ведения беременности и прогнозирования перинатальных исходов при преэклампсии на основании

комплексного анализа антигликановых антител в периферической крови матери и пуповинной крови.

Диссертационная работа Долгополовой Елены Леонидовны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Долгополовой Елены Леонидовны на тему «Прогнозирование перинатальных исходов при преэклампсии на основании комплексного анализа антигликановых антител», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, обсужден и утвержден на совещании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» «26» мая 2023 г. (протокол №15).

Директор
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ

Петрухин Василий Алексеевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Петрухина В.А. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 101101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
Тел. 9-(495)-623-10-54
e-mail: guzmoniiag@gmail.com