ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук,

профессора кафедры акушерства и гинекологии №4 РостГМУ

Курочка Марины Петровны на диссертацию Дубового Александра

Александровича на тему «Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. Тема диссертационной работы Дубового Александра Александровича имеет актуальное значение, так как связана с тяжелым осложнением беременности, которое характеризуется достаточно высокой частотой встречаемости, непредсказуемостью клинического течения, существенно повышает материнскую и младенческую заболеваемость и смертность. Преэклампсия по данным ВОЗ диагностируется в 2-8% беременностей, составляя основную часть всех гипертензионных нарушений при беременности. В России преэклампсия обнаруживается в 12-17% беременностей. В структуре причин материнской смертности в Российской Федерации гипертензивные осложнения беременности составляют 11,8-14,8% и остаются основной причиной перинатальной заболеваемости (64-78%) и смертности (18-30%). Трудно дать исчерпывающее определение преэклампсии, так как до сих пор окончательно не решены проблемы этиологии и патогенеза этого осложнения беременности. Наиболее достоверной на сегодняшний день теорией возникновения преэклампсии является теория эндотелиальной дисфункции. Основным поставщиком «провокаторов» развития эндотелиальной дисфункции считается плацента. Главным аргументом в пользу этого положения служит возникновение преэклампсии только после окончания процесса плацентации. Таким образом, нарушение плацентации и системные нарушения в эндотелии сосудов вносят существенный вклад в развитие преэклампсии. Нарушение функции эндотелия приводит к росту растворимых молекул адгезии, однако их прогностическая роль в развитии преэклампсии неоднозначна. В настоящее время наиболее изучены предикторы развития преэклампсии: проангиогенные факторы, антиангиогенные факторы, участвующие в васкулогенезе и ангиогенезе плаценты. Таким образом, несмотря на определенные достигнутые успехи, дальнейшие исследования для определения маркеров нарушения инвазии цитотрофобласта и эндотелиальной дисфункции будут способствовать улучшению исходов беременности, снижению риска развития эклампсии и долгосрочных осложнений для матери и новорожденного.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Дубового Александра Александровича, обусловлена адекватной программой исследований, современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение, выводы. Проведено когортное проспективное исследование 244 пациенток с тяжелой преэклампсией в период с 2009 по 2013гг. На втором этапе были отобраны 34 беременные с тяжелой, так называемой «чистой», преэклампсией. В группе сравнения были беременные без клинических проявлений преэклампсии и контрольная группа небеременных здоровых пациенток. Критериями включения было отсутствие заболеваний, сопровождающихся изменением ангиогенного статуса. Автором проанализированы клинико-анамнестические данные, экстрагенитальные и генитальные заболевания, особенности течения беременности и клинической картины у пациенток с преэклампсией, сроки и методы родоразрешения, адаптационные возможности плода и исходы для новорожденных. Выполнены современная оценка ангиогенного статуса обследуемых и определение факторов, отражающих состояние эндотелия: VEGF, sFIt-1, ICAM-1, VCAM-1,MMP-1, MMP-9, TIMP-2. Проведено современное морфологическое и иммуногистохимическое исследование плацент с использованием антител для выявления MMP-9, TIMP-1, MMP-2, TIMP-2.

Результаты исследования подтверждают взаимосвязь проангиогенных и антиангиогенных факторов с развитием тяжелой преэклампсии. У беременных с преэклампсией увеличен сывороточный уровень молекул адгезии и значительное повышение концентрации TIMP-2. При иммуногистохимическом исследовании плацент отмечается высокая иммуноэкспрессия TIMP-2 в скоплениях интерстициального цитотрофобласта, выявлена положительная корреляция сывороточного содержания TIMP-2 с его иммуноэкспрессией в структуре плаценты. Все исследования автора научно состоятельны.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США) (серийный номер AXAR306F596204FA-J), персонального компьютера типа IBM PC/AT, пакета прикладных программ Statistica 6,0, электронных таблиц Excel 2003. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона-Дарлинга. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в т.ч. с критерием Краскела-Уоллиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий Ван

дер Вардена. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. Помимо оценок критерия Пирсона, Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент Фи, 49 коэффициент контингенции и V-коэффициент Крамера. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики.

Итоги диссертационного исследования Дубового Александра Александровича следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет неоспоримое значение для решения актуальной проблемы в акушерстве. Преэклампсия представляет собой осложнение беременности, при котором наряду с артериальной гипертензией огромное значение имеет отечный синдром, который, по данным настоящей работы, выявляется более чем в половине случаев преэклампсии. Тяжелая преэклампсия влияет на срок и метод родоразрешения и на состояние новорожденного. В результате выполненного диссертационного исследования автор связывает тяжелую преэклампсию со значительным преобладанием концентрации антиангиогенных факторов и ростом уровней сывороточных молекул адгезии, что приводит к нарушению васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте и эндотелиальной дисфункции.

На основании проведенного исследования выявлено значимое повышение концентрации тканевого ингибитора матриксной протеиназы-2, что приводит к неполной инвазии цитотрофобласта и недостаточному расширению сосудов и нарушению плацентации. Достоинством работы является впервые выявленное соотношение sFlt-1/VEGF-A, которое значимо связано с классическими клиническими проявлениями преэклампсии и состоянием новорожденного. Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования плацент дают более детальную информацию о патогенетических механизмах развития преэклампсии. Выявленное значительное увеличение TIMP-2 в скоплениях интерстициального цитотрофобласта является показателем сдерживания цитотрофобластической инвазии. В ходе данной диссертационной работы доказана положительная коррелятивная зависимость сывороточного содержания TIMP-2 при тяжелой преэклампсии с выраженной его иммуноэкспрессией в структурах плаценты.

Выполненное исследование показывает, что индикатором тяжелой преэклампсии является шестикратное повышение соотношения sFlt-1/VEGF-A и увеличение концентрации TIMP-2. В результате данного исследования предложен новый дополнительный критерий тяжелой преэклампсии.

В разработанных и внедренных Дубовым А.А. практических рекомендациях в клиническую практику введены дополнительные признаки тяжелой преэклампсии (повышение азота мочевины, креатинина, фибриногена, АсТ, АлТ, билирубина), которые показали значимую статистическую связь с основными клиническими проявлениями преэклампсии.

В рамках полученных результатов диссертант рекомендует определять соотношение sFlt-1/VEGF-A и концентрацию TIMP-2 в группах риска по развитию преэклампсии и использовать низкомолекулярные гепарины и аспирин для оптимизации тактики ведения пациенток с тяжелой преэклампсией.

Оценка содержания диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Проведенный обзор 242 источников литературы способствовал убедительному обоснованию цели и задачи исследования. Основная цель работы — совершенствование методов оценки тяжелой преэклампсии путем определения показателей ангиогенного статуса беременной женщины. Четыре задачи соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Впервые автором проведены комплексные исследования уровней VEGF, sFIt-1, ICAM-1, VCAM-1, MMP-1, MMP-9, TIMP-2 в крови беременных с определением их взаимной коррелятивной зависимости с клиническими проявлениями преэклампсии. Получены приоритетные данные о морфологических и иммуногистохимических особенностях строения плацент при тяжелой преэклампсии. Расширены представления о патогенезе преэклампсии. Впервые определено значительное повышение концентрацииTIMP-2 в сыворотке крови пациенток с тяжелой преэклампсией, что коррелирует с выраженной его иммуноэкспрессией структурами плаценты, в первую очередь, интерстициальным цитотрофобластом. Получены данные об экспрессии MMPs 2 и 9 типов и их ингибиторов отдельными инвазивными типами клеток при тяжелой преэклампсии.

Выполненный обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор демонстрирует глубокое знание изучаемой научной проблемы. Диссертантом проведен кропотливый анализ материала, выбрано главное направление в решение про-

блемы, его умозаключения показывают хорошую эрудицию. В обзоре рассматриваются эпидемиология, классификация и особенности патогенеза преэклампсии. Рассмотрены все известные предикторы развития преэклампсии и их роль. Обзор заканчивается краткой оценкой проблемы, в которой сформулированы нераскрытые стороны изучаемого осложнения беременности.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных беременных и методам исследования. Следует отметить, что выбранные методики современны.

Глава 3 «Результаты собственных исследований». Проведенное исследование основывается на клинической характеристике беременных с преэклампсией, в этой главе рассматриваются частота выявления умеренной и тяжелой преэклампсии, по данным СКПЦ, особенности соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, клинического течения тяжелой преэклампсии, состояние маточно-плодового-плацентарного кровообращения, исход настоящей беременности, способы родоразрешения, состояние и особенности выхаживания новорожденных. На основании проведенного анализа выявлено, что у пациенток с тяжелой преэклампсией наблюдается классическая симптоматика. Рассматриваемое осложнение беременности влияет на срок и метод родоразрешения. У новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией низкая масса тела и низкая оценка по шкале Apgar, выхаживание новорожденных требует реанимационных мероприятий и длительного нахождения в стационаре.

В главе 4 «Результаты лабораторных и морфологических методов исследования» диссертант проводит анализ ангиогенного статуса беременных изучаемых групп. Проведенное исследование выявило значимое снижение VEGF и повышение уровня sFlt-1, что отражает изменение ангиогенного статуса у пациенток с тяжелой преэклампсией. В результате этого анализа введен маркер sFlt-1/VEGF, который при тяжелой преэклампсии повышается в 6 раз, и по уровню этого показателя можно судить о степени нарушений в развитии сосудистой системы плаценты. Этот показатель имеет сильную коррелятивную зависимость с уровнем протеинурии. Отмечена обратная коррелятивная зависимость между показателями VEGF и прямая коррелятивная зависимость между уровнем sFlt-1, sICAM-1, sVCAM-1 и клиническими проявлениями преэклампсии. Дальнейшее исследование выявило снижение уровня металлопротеиназ 2 и 9 типов и повышение показателей тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 типа. Проведенное исследование выявило основные критерии тяжелой преэклампсии: уровни VEGF и sFlt-1. Дополнительными критериями являются показатели обеих металлопротеиназ, ингибитора металлопротеиназы 2 типа и соотношение sFlt-1/VEGF.

Проведенное автором исследование имеет теоретический и практический интерес, так как подтверждает выраженность изменений ангиогенного статуса и

влияет на изменение многих клинических и лабораторных показателей у беременных с тяжелой преэклампсией.

В разделе диссертации, посвященном сравнительной характеристике гистологических и иммуногистохимических изменений в плацентах у пациенток с тяжелой преэклампсией и нормальной беременностью,диссертант провел детальный анализ. Эта глава иллюстрирована цветными фотографиями плацент, которые достаточно показательны и индивидуальны.

Заслуживает высокой оценки иммуногистохимическое исследование MMP-9, VVP-2, TIMP-1, TIMP-2 в плаценте. Автором отмечено, что наиболее информативным иммуногистохимическим маркером тяжелой преэклампсии является высокая экспрессия TIMP-2 в синцитиотрофобласте и в синцитиальных почках.

Анализ результатов исследования Дубового А.А. показал коррелятивную зависимость между содержаниемTIMP-2 в крови с иммуноэкспрессией его структурами плаценты у пациенток с тяжелой преэклампсией.

В заключении диссертант анализирует особенности течения беременности, роль экстрагенитальных заболеваний, анамнестических, клинических и морфологических данных и социальных аспектов в развитии тяжелой преэклампсии. Дубовой Александр Александрович на основе изучения ангиогенного статуса беременных с тяжелой преэклампсией предложил скрининговый маркер тяжелой преэклампсии, который представляет теоретический и практический интерес, будет способствовать прогнозированию и доклинической диагностике преэклампсии.

Объем исследований достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 15 опубликованных работах, из которых 4 работы входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечаний по диссертационной работе нет.

Диссертационная работа Дубового Александра Александровича на тему «Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса»» является законченной научно-квалификационной работой, где на основании выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, которые могут быть квалифицированы как решение научной проблемы — возможность предвидеть тяжелую преэклампсию, что имеет важное значение для акушерства и гинекологии. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения ученой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства

и гинекологии № 4

Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего

образования «Ростовский государственный

медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ,

доктор медицинских наук Курочка М. П.

Подпись Курочка М.П. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России

профессор Корганов Н. Я.

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Телефон: 8(928)905-44-18

E-mail: marina-kurochka@yandex.ru,

Сведения об оппоненте

по диссертации Дубового Александра Александровича «Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Курочка Марина Петровна	1953 г.р., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства, гинекологии №4	доктор медицинских наук – 14.01.01 – акушерство и гинекология		14.01.01	1. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / Курочка М.П. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 230-234. 2. Оценка адаптационных возможностей плода и новорожденного у беременных с тяжелыми и критическими формами гестоза / Курочка М.П. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 100-103. 3. Прогнозирование развития тяжелых и критических форм гестоза / Курочка М.П. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 98-99. 4. Тенденция летальности и заболеваемости преэклампсией в Ростовской области / Курочка М.П. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1 (136). – С. 111-113.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

профессор _____ Корганов Н. Я.