

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертационную работу Дубового Александра Александровича «Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки).**

### **Актуальность исследования**

Преэклампсия остается одной из главных проблем современного акушерства, осложняя течение от 2,7 до 8,2% всех беременностей. Несмотря на то, что с 1999 года материнская летальность в мире при преэклампсии снизилась практически вдвое (до 60 тысяч в 2014 году), в настоящее время это осложнение занимает II место в структуре материнской смертности (Методическое письмо «Материнская смертность в 2014 году»). Преэклампсия каждый год является причиной смерти более чем полумиллиона новорожденных. Лежащие в основе рассматриваемого гипертензивного расстройства беременности клеточные и молекулярные механизмы, к сожалению, до настоящего времени не до конца понятны. Следовательно, нет никаких принятых ранних диагностических тестов или эффективных методов лечения преэклампсии, единственным этиопатогенетически обоснованным и эффективным методом лечения является родоразрешение. Хотя диагностические критерии преэклампсии четко определены, все они по-прежнему основаны на неспецифических клинических и лабораторных признаках и в ряде случаев тактика оказывается неверной, основные мероприятия по оказанию помощи беременной осуществляются с запозданием. В связи с этим разработка новых диагностических критериев преэклампсии, а особенно ее тяжелой формы, по-прежнему актуальна.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных диссертантом.**

Для достижения цели и решения поставленных задач диссертантом, наряду с общепринятыми методами исследования, использованы современ-

ные методы, включая иммуноферментное и иммуногистохимическое исследование. Задачи исследования адекватны поставленной цели. Диссертант ставит перед собой задачу определить маркеры тяжелой преэклампсии, выявить их связь с основными ее проявлениями и исходами. С этой целью проведено обследование в общей сложности 304 женщин, обследуемые группы репрезентативны, обработка полученного материала проведена корректно.

Научные положения, сформулированные в диссертации, обоснованы, подтверждены полученными достоверными данными. Выводы логически вытекают из содержания работы. Практические рекомендации сформулированы грамотно и доступны для выполнения в практическом здравоохранении. Внедрение предложенных автором дополнительных критериев тяжелой преэклампсии подтверждено соответствующими актами о внедрении.

#### **Достоверность результатов исследования и выводов.**

Диссертация изложена на 153 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, описание клинической характеристики и методик исследования пациентов, главы с изложением и обсуждением результатов, полученных при клиническом исследовании, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список и список принятых сокращений. Список использованной литературы включает 81 отечественный и 161 зарубежный источник. В иллюстративный материал работы вошли 25 таблиц и 32 рисунка.

В обзоре литературы достаточно подробно и последовательно проанализированы современные представления об эпидемиологии преэклампсии, ее патогенезе, освещена роль основных маркеров, принимающих участие в инициации патологических процессов, в конечном итоге приводящих к клинической манифестации преэклампсии. Подчеркнута значимость нарушения инвазии трофобласта, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции как факторов, лежащих в основе изучаемого осложнения. Автор описывает известные методы диагностики преэклампсии, однако отмечает, что в настоящее время нет специфичных маркеров, позволяющих достоверно диагно-

стировать и определить степень тяжести преэклампсии. Исходя из представленных в обзоре литературы материалов, несомненна и очевидна обоснованность и перспективность проведенного Дубовым А.А. диссертационного исследования.

В главе «Клиническая характеристика обследованных и методы обследования» приведена клиническая характеристика обследуемых женщин, подробно описаны используемые методики, дано обоснование необходимости применения соответствующих методов. Группы пациенток сопоставимы по социально-биологическим и клиническим характеристикам, их численность достаточна для получения аргументированных выводов и практических рекомендаций. При выполнении работы применены современные и высокоинформативные инструментальные и лабораторные методы исследования. Большой клинический материал позволил диссертанту подвергнуть результаты работы полноценной статистической обработке.

Третья и четвертая главы представлены результатам исследования пациенток сравниваемых групп. Построение глав логично, они хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, которые дают характеристику изучаемым явлениям при тяжелой преэклампсии.

Обсуждение полученных результатов исследования, подводит итог диссертационной работы. Диссертация содержит 6 выводов, которые логично заканчивают анализ клинического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Статистическая обработка результатов проведена с использованием современных программ «Statistica» 10.0 и SPSS Statistics. По материалам диссертации опубликованы 14 работ, из них 4 – в журналах, включенных в действующий перечень ВАК для работ по медицинским наукам. Основные материалы исследований, доложены на научных конференциях и широко обсуждены в профессиональной среде.

#### **Научная новизна исследования.**

В представленной работе, несомненно, представлен новый подход к диагностике тяжелой преэклампсии. Впервые при изучаемом осложнении одно-

временно изучены уровни VEGF-A, sFlt-1, ICAM-1, VCAM-1, MMP-2, TIMP-2 и MMP-9 в крови беременных с определением их взаимной корреляции и связи с клиникой, определено значимое повышение концентрации TIMP-2 в сыворотке крови пациенток с тяжелой ПЭ, что коррелирует с выраженной его экспрессией структурами плаценты. Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале. Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений и подтверждается репрезентативностью групп обследуемых, объемом исследований и корректностью статистической обработки.

#### **Научно-практическая значимость работы.**

Полученные в ходе исследования данные о маркерах тяжелой преэклампсии позволят врачам акушерских стационаров своевременно выявлять женщин с этим осложнением беременности и своевременно определять должную тактику ведения, что позволит снизить частоту возможных осложнений. Практическая ценность данной работы состоит в том, что Дубовой А.А. показал, что помимо принятых «больших» и дополнительных критериев преэклампсии для оценки тяжелой степени преэклампсии возможно применение факторов инвазии и маркеров эндотелиальной дисфункции до настоящего времени в клинике неприменяемых.

Результаты исследований широко освещены в печати, так как 4 из 15 публикаций автора по рассматриваемой теме, были опубликованы в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 1 из них – в журнале, входящем в наукометрическую базу данных Scopus.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Выводы, полученные в ходе исследования, конкретны, могут быть представлены в методических рекомендациях и использованы для диагностики и улучшения помощи женщинам с тяжелой преэклампсии. Практические рекомендации целесообразно широко внедрять в практику врачей акушер-гинекологов, учитывая их простоту и относительно небольшие экономиче-

ские затраты на выполнение. Все выводы и практические рекомендации, безусловно, могут быть использованы в педагогическом процессе на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских вузов.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, ее основные положения и выводы.

Принципиальных замечаний по выполнению диссертационной работы нет, вопросов к Дубовому А.А. не возникло.

### Заключение

Диссертационная работа Дубового Александра Александровича на тему «Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса», является законченным научным трудом, в котором на современном уровне решена актуальная задача диагностики осложнения беременности, имеющая большое научное и практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года, с изменениями от 21.04.2016 года №335. Автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – «акушерство и гинекология».

#### Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор  
руководитель акушерского физиологического отделения

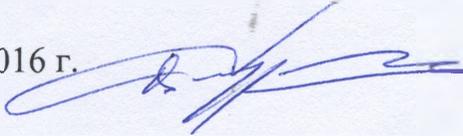
ГБУЗ МО МОНИИАГ

Научная специальность - акушерство и гинекология – 14.01.01

Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а.

Тел.: 8 (495)- 621 – 71 – 39, e-mail: lakmoniiag@mail.ru

14 ноября 2016 г.

 Петрухин Василий Алексеевич

Подпись д.м.н., профессора В.А. Петрухина верна

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ, к.м.н. Никольская И.Г.

14 ноября 2016 г



**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)
Петрухин Василий Алексеевич	1958 г.р., Российская Федерация	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно- исследовательский институт акушерства и гинекологии», г.Москва, руководитель акушерского физиологического отделения	доктор медицинских наук – 14.01.01 – акушерство и гинекология	профессор	14.01.01	1. Новое в изучении перинатальной патологии при тяжелых гестозах / Селиванова А.В., Павлова Т.В., Сырцева И.С., Сумин С.А., Петрухин В.А. // Фундаментальные исследования. 2014. – № 7-5. С. 1025-1028. 2. Гемореологические особенности маточно- плацентарного кровотока при тяжелом гестозе / Павлова Т.В., Петрухин В.А., Сумин С.А., Селиванова А.В., Сырцева И.С. // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 3. – С. 37-40. 3. Инновационные подходы к изучению маточно-плацентарного кровотока при тяжелых гестозах / Павлова Т.В., Селиванова А.В., Петрухин В.А. // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 67-69.

Ф.И.О. оппонента Петрухин Василий Алексеевич  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Подпись д.м.н., проф. В.А. Петрухина «заверяю»:  
Ученый секретарь Ученого Совета ГБУЗ МО  
«Московский областной научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии», кандидат медицинских наук



(подпись)

Никольская Ирина Георгиевна