

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Петрухина Василия Алексеевича на диссертационную работу Гаджиевой Патимат Халиловны на тему: «Комплексная оценка и прогнозирование плацентарной недостаточности при табакокурении», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.**

### **Актуальность исследования**

Актуальность исследуемой Гаджиевой П.Х. проблемы обусловлена высокой распространенностью среди осложнений беременности плацентарной недостаточности. Она находится в центре внимания акушеров-гинекологов и неонатологов в связи с высоким риском акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности, а также неблагоприятных долгосрочных последствий для здоровья матери и ребенка.

Несмотря на многолетние мировые научные и клинические достижения по диагностике плацентарной недостаточности, ее частота не имеет тенденции к снижению. При этом широкое внедрение в клиническую практику «традиционных» методов диагностического исследования (ультразвуковое исследование, кардиотокография, доплерометрия) не способствовало снижению частоты данного осложнения беременности. Научный и клинический интерес к рассматриваемой проблеме связан с поиском новых диагностических и прогностических маркеров указанного осложнения.

Плацентарная недостаточность имеет мультифакторную этиологию и одна из управляемых причин – курение. Необходимо отметить, что ведение законопроекта о запрете курения не привело к ожидаемому снижению распространённости табакокурения среди женского населения. Согласно мировым экспертам ВОЗ (2015) сложившаяся ситуация в Российской Федерации будет только усугубляться. Кроме того, данная проблема в

последние годы приобрела особую актуальность в связи с «омоложением» возраста табакокурящих женщин, в том числе и беременных.

Доказано, что при табакокурении формируются «благоприятные» условия для развития эндотелиальной дисфункции, приводящие к микроциркуляторным и метаболическим нарушениям в системе «мать – плацента – плод». Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов, в том числе и плацентарной недостаточности.

Изучением проблемы негативного влияния курения на течение эмбриогенеза занимались многие отечественные и зарубежные ученые, начиная с 20 века. Так, была доказана высокая вероятность возникновения различных пороков развития плода (сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, челюстно-лицевой области, опорно-двигательного аппарата, позвоночника, желудочно-кишечного тракта и др.) от матерей-курильщиц. Исследования в этой сфере продолжаются, и в 2017 году американскими учеными были опубликованы данные о негативном влиянии курения на генном уровне.

В связи с вышеизложенным актуальным является разработка и внедрение методов раннего прогнозирования и диагностики развития плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска, в том числе и при табакокурении, что в конечном итоге позволит снизить частоту перинатальных потерь и сохранить здоровье женщины и детей.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации**

Для достижения цели и решения поставленных задач диссертантом, наряду с общепринятыми применены и современные методы исследования, которые в настоящее время являются перспективными в клинической медицине. Использованные в работе клинико-диагностические (биохимический, структурный анализ биологических жидкостей) и

инструментальные (лазерная доплеровская флоуметрия) методы исследования чувствительны, высокоинформативны и позволяют решить конкретные задачи, поставленные в диссертационной работе. При этом они адекватны поставленной цели. Диссертант ставит перед собой задачу оценки микроциркуляции фетоплацентарного комплекса, а также поиска новых маркеров неблагополучия в биологических жидкостях отражающих нарушения в системе мать-плацента-плод и возможность использования полученных данных для их ранней диагностики и прогнозирования.

Научные положения, сформулированные в диссертации, обоснованы, аргументированы полученными достоверными данными. Выводы логически вытекают из содержания работы.

Практические рекомендации сформулированы грамотно и доступны для выполнения в практическом здравоохранении.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает суть представленного исследования.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации**

Достоверность ретроспективного анализа определяется сплошной выборкой в общей сложности 1555 женщин (пациентки с физиологически протекающей беременностью, гестационной артериальной гипертензией, табакокурением) и их новорожденных. Обследуемые группы репрезентативны. Обработка полученного материала проведена корректно. В работе четко предложены критерии включения и исключения пациенток в исследование, что и объясняет формирование клинических групп. Собственные результаты исследования представлены в виде данных, которые проанализированы с применением самых современных пакетов статистической обработки данных. При этом достоверность различных выборок ( $p$ ) автор оценивала с помощью критериев Манна-Уитни, Фридмана, Уилкоксона, Краскела-Уоллиса и хи-квадрата. Кроме того, рассчитывался

коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Достоверность полученных данных в настоящем диссертационном исследовании более 95%.

Результаты, которые получены в ходе исследования, имеют несомненную научную новизну. Применение лазерной доплеровской флоуметрии у табакокурящих беременных доказала высокую диагностическую информативность исследования микроциркуляции фетоплацентарного комплекса и возможность ее применение в качестве скрининга в комплексе с существующими методами, начиная с первого триместра беременности.

Впервые при плацентарной недостаточности на фоне табакокурения применены методы клиновидной и краевой дегидратации, которые позволили оценить состояние как системного гомеостаза, так и локального (патологические изменения в плаценте).

Кроме того, доказана высокая диагностическая информативность биологической жидкости (пуповинная кровь), оттекающей непосредственно от патологически измененного органа, целесообразность её комплексного (биохимического и структурного) исследования для выявления пациенток из «группы риска» по развитию плацентарной недостаточности, в том числе и при табакокурении. В диагностическом отношении указанный способ оказался эффективнее, чем выявление указанных маркёров в сыворотке периферической крови, где их показатели отличались значительной вариабельностью.

Впервые показана возможность идентификации в периферической и пуповинной крови гипоксия-индуцируемого фактора  $2\alpha$ , как маркера дисфункции эндотелия сосудов в генезе плацентарной недостаточности и гипоксического поражения центральной нервной системы у их новорожденных.

Новизна исследования подтверждается 3 патентами на изобретения, полученные автором в ходе проведения данной научной работы.

Перспективным представляется разработанная методом бинарной логистической регрессии математическая модель прогнозирования проявлений плацентарной недостаточности (синдром задержки развития плода) на основе показателей микроциркуляции.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Практическая значимость работы выражается в том, что практическое здравоохранение получило комплексный диагностический способ ранней диагностики и прогнозирования плацентарной недостаточности, начиная с первого триместра беременности. Автором обоснована возможность применения в работе практикующего врача лазерной доплеровской флоуметрии для выявления гемодинамических нарушений в микроциркуляции фетоплацентарного комплекса, а также технологии «Литос-система» для исследования различных биологических жидкостей (сыворотки периферической и пуповинной крови) и выявления маркеров неблагополучия, наличие которых свидетельствует о высоком риске формирования плацентарной недостаточности у пациенток с табакокурением.

Важной особенностью предлагаемого комплексного диагностического подхода является его неинвазивность и атравматичность, возможность многократного выполнения в условиях женских консультаций и родовспомогательных учреждений. Указанные маркёры могут быть определены в лаборатории любого лечебно-профилактического учреждения.

Предлагаемые методики позволяют повысить эффективность обследования пациенток группы риска по формированию плацентарной недостаточности и своевременно разработать дальнейшую акушерскую тактику. Кроме того, тщательный мониторинг и профилактика осложнений плацентарной недостаточности позволит улучшить медицинские показатели, существенно снизив репродуктивные потери.

Внедрение предложенного автором метода подтверждено соответствующими актами. Так, полученные результаты внедрены в лечебно-диагностическую работу областного перинатального центра и женской консультации №8 г. Астрахани. Основные материалы включены в лекционный курс кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования Астраханского государственного медицинского университета.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Выводы, полученные в ходе исследования, конкретны, могут быть представлены в методических рекомендациях и использованы для улучшения помощи пациенткам группы высокого риска по формированию плацентарной недостаточности. Практические рекомендации целесообразно широко внедрять в практику врачей акушер - гинекологов, учитывая их простоту и отсутствие экономических затрат на выполнение. Результаты, выводы и практические рекомендации, безусловно, могут быть включены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских учебных учреждений.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности**

Диссертация Гаджиевой П.Х. изложена на 188 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований с разделами, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 99 отечественных и 45 зарубежных источников. В иллюстративный материал работы вошли 30 таблиц и 47 рисунков.

Во введение четко и целенаправленно представлены убедительные обоснования актуальности проведения настоящего исследования. Четко обозначена цель, для достижения которой предложены и реализованы пути решения – выбран адекватный дизайн исследования, сформулированы задачи. Так же даны полные представления о научной и практической новизне исследования. Представлены положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, внедрении результатов исследования в практическое здравоохранение.

В литературном обзоре подробно изложены современные данные об этиологических и патогенетических аспектах плацентарной недостаточности. Подчеркнута ее значимость в структуре перинатальных потерь, а также роль курения в возникновении этого осложнения. Широко освещены методы современной диагностики данного патологического состояния, однако отмечено, что зачастую эти методы не прогнозируют, а констатируют факт наличия плацентарной недостаточности. Автор также указал на возможность применения в работе новых медицинских технологий, таких как лазерная доплеровская флоуметрия и «Литос-система». Литературный обзор изложен четко, содержит современные научные данные по изучаемой проблеме.

Во второй главе приведена клиническая характеристика исследуемых пациенток. Группы пациенток сопоставимы по социально-биологическим и клиническим характеристикам. Большой клинический материал позволил диссертанту подвергнуть результаты работы полноценной статистической обработке.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований достаточного объема клинических наблюдений и обследования – 105 пациенток, разделенных на группы в соответствии с задачами исследования, указана достоверность отличий, даны краткие резюме. Построение главы логично, она хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками.

Обсуждение полученных результатов исследования, подводит итог диссертационной работы.

Выводы вытекают из поставленных задач, четко изложены, подтверждены статистически.

Практические рекомендации предложены в соответствии с полученными данными.

Материалы исследования опубликованы в 14 работах, 4 из которых - в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, получено 3 патента на изобретение.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Однако, в процессе изучения данных, представленных в работе, возник ряд вопросов:

1. Скажите, были ли еще работы по применению лазерной доплеровской флоуметрии в акушерско-гинекологической практике, и какие точки исследования они выбирали?

2. О чем свидетельствует повышение уровня гипоксия-индуцируемого фактора  $2\alpha$  в периферической и пуповинной крови?

3. Какова частота осложнений течения родов у пациенток с гестационной артериальной гипертензией и с табакокурением?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Гаджиевой Патимат Халиловны на тему: «Комплексная оценка и прогнозирование плацентарной недостаточности при табакокурении» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная задача акушерства и гинекологии и перинатологии, а именно улучшение перинатальных исходов при плацентарной недостаточности на основе ранней диагностики нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса.

По актуальности, объему представленного материала, методическому обеспечению, новизне полученных результатов и их значимости



диссертационная работа Гаджиевой П.Х. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04. 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,

директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

В.А. Петрухин

Подпись заверяю:

Ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» медицинских наук, доцент

«26» *сентября* 2018 г.

Адрес: 101000,  
**Российская Федерация,**  
**г. Москва, ул. Покровка, д. 22а**  
 Тел. 8 (495) 621-71-39  
 Сайт: [https:// www.moniiag.ru](https://www.moniiag.ru)  
 e-mail: [lakmoniiag@mail.ru](mailto:lakmoniiag@mail.ru)



И.Г. Никольская

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте докторе медицинских наук, профессоре Петрухине Василии Алексеевиче по диссертации Гаджиевой Патимат Халиловны на тему: «Комплексная оценка и прогнозирование плацентарной недостаточности при табакокурении», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология в Диссертационный Совет Д 208.008.10 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, города, должности)	Ученая степень (шифр специальности по которой защищена диссертация)	Ученое звание	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы
Петрухин Василий Алексеевич	1958 г.р., РФ	Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а  Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», директор	Д.м.н.  14.01.01 акушерство и гинекология	Профессор	14.01.01 акушерство и гинекология (медицинские науки)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гемореологические особенности маточно-плацентарного кровотока при тяжелом гестозе [Текст] / Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, С.А. Сумин, А.В. Селиванова, И.С. Сырцева // Архив патологии. – 2014. – Т. 76. – № 3. – С. 37-40.</li> <li>2. Новое в изучении гематологических особенностей маточно-плацентарного кровотока при патологии щитовидной железы во время беременности [Текст] / Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, В.А. Петрухин // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 76-80.</li> <li>3. Инновационные подходы к изучению маточно-плацентарного кровотока при тяжелых гестозах [Текст] / Т.В. Павлова, А.В. Селиванова, В.А. Петрухин // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 2. – С. 67-69.</li> <li>4. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зо-</li> </ol>

						<p>бом [Текст] / В.А. Петрухин, Л.С. Логутова, Н.В. Шидловская, Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, Ф.Ф. Бурумкулова // Альманах клинической медицины. 2015. – № 37. – С. 70-78.</p> <p>5. Патоморфологические особенности системы мать-плацента-плод при диффузном токсическом зобе [Текст] / Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, В.А. Петрухин // Архив патологии. – 2015. – Т. 77. – № 5. – С. 14-17.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,  
директор государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения Московской области «Московский областной  
научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

В.А. Петрухин

Сведения заверяю:

Ученый секретарь государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения Московской области «Московский областной  
научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»  
кандидат медицинских наук



И.Г. Никольская

« 18 » декабря 2017 г.