

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности директора

КГМА – филиала ФГБОУ

ДПО РМАНПО Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

Н.З. Юсупова



« 25 » июня 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.10 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ РЕЦЕНЗИРУЕМОЙ РАБОТЫ

Проблемы этиологии и патогенеза преэклампсии, повышения эффективности методов диагностики и комплексной терапии гипертензивных расстройств при беременности имеют значимость не только для различных направлений теоретической и практической медицины, но и социально-значимый характер. Преэклампсия, наряду с другими гипертензивными расстройствами, осложняет течение 2-8 % беременностей.

Согласно данным ВОЗ, в популяции беременных женщин частота преэклампсии составляет 5-10 %, а эклампсии – 0,05 %. В мировой структуре материнской смертности доля преэклампсии составляет 12-15 %, а в развивающихся странах этот показатель значительно выше и достигает 30 %.

В последние десятилетия достигнуты большие успехи в разработке диагностических критериев преэклампсии, рекомендаций по ведению и лечению беременных с данным осложнением гестации. Однако, несмотря на строгое выполнение существующих стандартов и протоколов, в ряде случаев мы наблюдаем прогрессирование симптомов преэклампсии, что делает необходимым досрочное родоразрешение. Этот факт убедительно свидетельствует о недостаточной информативности современных методов диагностики и прогнозирования исхода заболевания, необходимости дальнейшего совершенствования принципов комплексной патогенетической терапии преэклампсии.

В связи с вышеизложенным актуальность диссертационного исследования Сергеевой О.Н. на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции» не вызывает сомнений.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ

В диссертационном исследовании Сергеевой О.Н. впервые выявлена патогенетическая взаимосвязь между выраженностью дисфункции эндотелия и степенью нарушения кровотока в маточно-плацентарном комплексе, выраженностью гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза при преэклампсии различной степени тяжести. Полученные диссертантом данные позволили не только расширить сформировавшиеся представления о патогенезе преэклампсии, но и патогенетически обосновать ряд новых диагностических критериев оценки степени тяжести преэклампсии, обосновать целесообразность использования при лечении беременных с умеренной преэклампсией препарата со свойствами эндотелиопротектора,

что позволило повысить эффективность лечения беременных с умеренной преэклампсией за счет уменьшения проявлений дисфункции эндотелия, уменьшения гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза и улучшения регионарного кровотока в маточно-плацентарном комплексе.

Следует отметить оригинальность и научную новизну выводов, сформулированных на основе результатов собственных исследований функционального состояния эндотелия сосудов при преэклампсии, которые безусловно найдут широкую реализацию в практическом акушерстве.

АНАЛИЗ МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использованные в работе материал и методы исследования логически и методологически соответствуют цели и задачам диссертационной работы. Обоснованность научных положений и выводов доказывается большим количеством наблюдений пациентов с преэклампсией различной степени тяжести, достаточным объемом материала исследования, а также высокоинформативными и современными методами исследований.

Исследование было клиническим, открытым и проходило в 2 этапа:

I этап включал комплексное клиничко-лабораторное обследование 120 пациенток со сроками беременности 32-36 недель и проявлениями умеренной и тяжелой преэклампсии, находившихся на лечении в отделении патологии беременности ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» с 2014 по 2017 гг.

1-ю группу наблюдения составили 88 беременных с умеренной преэклампсией, во 2-ю группу наблюдения вошли 32 беременных с тяжелой преэклампсией. Группу контроля составили 40 женщин с физиологическим течением беременности, срок гестации составлял 32-36 недель.

В комплекс обследования входило изучение функционального состояния эндотелия сосудов, выявление ультразвуковых признаков дисфункции эндотелия с помощью манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

На II этапе работы проводили оценку эффективности использования небиволола в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией, оценку влияния небиволола на функциональное состояние эндотелия сосудов и состояние гемодинамики в системе мать-плацента-плод, состояние системы гемостаза, на исход беременности для матери и плода в четком соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Для этого были использованы высокоинформативные методы исследования (доплерометрия кровотока, спектрофотометрические методы, методы иммуноферментного анализа).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием общепринятого метода вариационной статистики: вычислялись средние арифметические величины M , ошибки средних арифметических m , стандартные отклонения в программе Statistica (версия 6.0, StatSoft Inc., США, 1999). Определялись критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Все используемые в работе методы комплексного клинко-лабораторного обследования беременных были проведены с использованием современной аппаратуры, обеспечивали решение задач установления функционального состояния эндотелия сосудов у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией, состояния регионарного кровотока в маточно-плацентарном комплексе и коагуляционного потенциала крови

Высокая достоверность результатов диссертационного исследования достигалась четкой рандомизацией групп наблюдения пациенток и достаточно большим объемом исследований, использованием современных методов статистического анализа полученных данных и сопоставимостью результатов с данными литературы.

Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют его задачам и положениям, выносимым на защиту.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Диссертационное исследование Сергеевой О.Н. выполнено в рамках научного направления ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ замечаний не вызывают. Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 128 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, состоящего из 128 отечественных и 76 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 20 рисунками.

Глава 1. «Современные представления о патогенезе гипертензивного синдрома, механизмах нарушения регионарного кровотока при беременности, осложненной развитием преэклампсии (Обзор литературы)». Заслуживает высокой оценки содержание обзора литературы, включающее анализ современных представлений о роли нарушений нервной, гормональной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса в механизмах развития гипертензии, значении эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного гемостаза в патогенезе расстройств гемодинамики при преэклампсии.

Данные литературы хорошо систематизированы, переход от одного раздела к другому логически обоснован. Затронутый в обзоре круг вопросов подчинен целям и задачам исследования. В целом обзор литературы дает четкое представление об актуальности темы исследования и состоянии изучаемой проблемы.

В главе 2 «Дизайн диссертационного исследования. Характеристика обследованного контингента беременных и использованных методов исследований» дается клиническая характеристика групп обследованных пациенток и использованных методик

исследования.

Используемые в работе традиционные в акушерской практике методы обследования для верификации диагноза, рандомизации групп наблюдений, безусловно, современны и информативны. В то же время автором четко описан и комплекс клинико-лабораторного обследования беременных, направленный на решение задач диссертационной работы, в частности оценке функционального состояния сосудистой стенки, коагуляционного потенциала крови, регионарного кровотока в маточно-плацентарном комплексе.

В главе 2 дается подробное описание используемых методов исследований с перечнем основных изучаемых показателей. Главу завершают сведения об используемом методе статистической обработки полученного материала, адекватном для анализа медико-биологических исследований.

В главе 3 «Результаты определения маркеров эндотелиальной дисфункции в крови и ультразвуковой оценки сосудодвигательной функции эндотелия у беременных с преэклампсией. Характер изменения гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» и коагуляционного потенциала крови у обследованных пациенток» проведено изучение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных с преэклампсией различной степени тяжести, показано нарастание проявлений эндотелиальной дисфункции при тяжелой преэклампсии по сравнению с аналогичными показателями при умеренной преэклампсии.

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия у беременных с преэклампсией с помощью манжеточной пробы позволило выявить прогрессирующее снижение эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии и повышение скорости кровотока в плечевой артерии после проведения пробы по мере нарастания тяжести преэклампсии. Показано, что показатель эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии является высокочувствительным объективным критерием степени тяжести преэклампсии.

В указанном разделе работы установлена тесная взаимосвязь состояния регионарного кровотока в системе «мать-плацента-плод», гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза и содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, что свидетельствует о важной роли развивающейся при преэклампсии дисфункции эндотелия в развитии вазоконстрикции и нарушениях коагуляционного потенциала крови.

В 4 главе диссертации «Характер изменений общесоматического статуса, показателей эндотелиальной дисфункции, коагуляционного потенциала крови и гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» у беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии. Исходы беременности у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения» автором показано положительное влияние комплексного лечения с использованием небиволола на уровень в крови маркеров функционального состояния эндотелия и его сосудодвигательную функцию у беременных основной подгруппы, в то время как у пациенток подгруппы сравнения на фоне традиционного лечения с включением допегита улучшения функционального состояния эндотелия не обнаружено.

Автором работы показано, что использование небиволола в составе комплексной терапии у пациенток основной подгруппы способствовало уменьшению выраженности гиперкоагуляционных сдвигов и улучшению состояния маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока по сравнению с аналогичными показателями беременных подгруппы сравнения.

При анализе исходов беременности у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения установлено, что использование небиволола в сочетании с общепринятой терапией беременных с умеренной преэклампсией способствует повышению эффективности лечения и проявляется уменьшением частоты преждевременных родов на 18,1 %, снижением частоты выраженной гипоксии плода, явившейся показанием для родоразрешения, на 10,6 %, снижением частоты манифестации преэклампсии

на 7,6 %, а также уменьшением ранней неонатальной заболеваемости на 22,4 %, в том числе церебральной ишемии у новорожденных на 13,2 %.

Заключение представляет собой анализ и обсуждение полученных результатов в соответствии с данными современной литературы. Обсуждаются возможности оптимизации традиционных методов диагностики степени тяжести преэклампсии на основе мониторинга показателей функционального состояния эндотелия сосудов, в частности маркеров дисфункции эндотелия и ультразвуковой манжеточной пробы, а также целесообразности включения в комплексное лечение беременных с преэклампсией препаратов со свойствами эндотелиопротекторов.

Выводы и практические рекомендации основаны на полученном материале, полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования, сформулированы четко и конкретно, не вызывают возражений.

Материалы диссертационного исследования широко представлены в печати в виде 17 печатных работ, в том числе 4 из них опубликованы в центральных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Главы собственных исследований отражены в содержании монографии «Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза» (Саратов, 2016) и монографии «Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии» (Саратов, 2017).

Диссертационное исследование изложено четко, последовательно, логично, обнаруживает высокий профессиональный уровень автора, глубокое знание данных литературы. Имеющиеся в тексте диссертационной работы единичные стилистические погрешности и опечатки легко исправимы и соответственно не уменьшают теоретической и практической ценности работы, которая заслуживает положительной оценки.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Уточнение существующих представлений о роли дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии, прогрессировании эндотелиальной дисфункции по мере нарастания тяжести преэклампсии позволило рекомендовать для внедрения в практическую медицину ряд дополнительных информативных критериев тяжести течения преэклампсии и оценки эффективности ее комплексной терапии - определение уровня в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, а также неинвазивный метод исследования - ультразвуковую манжеточную пробу на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

Доказано, что использование в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией небиволола способствует повышению эффективности лечения беременных с умеренной преэклампсией, что проявляется уменьшением частоты преждевременных родов на 18,1%, снижением частоты выраженной гипоксии плода, явившейся показанием для родоразрешения, на 10,6%, снижением частоты манифестации преэклампсии на 7,6%, а также уменьшением неонатальной заболеваемости на 22,4 %, в том числе церебральной ишемии у новорожденных на 13,2 %.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ И ВНЕДРЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Результаты работы внедрены в практику ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» и ГАУЗ «Энгельсский перинатальный центр» (г. Энгельс). Результаты исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий у ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии Института дополнительного профессионального образования, при обучении студентов и ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФБГОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» им. В.И.Разумовского» МЗ РФ.

Кроме того, результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практической работе в процессе комплексного обследования беременных в женских консультациях и акушерских стационарах РФ. Результаты работы могут использоваться в учебном процессе медицинских вузов РФ по специальности «акушерство и гинекология».

Получены удостоверения на рацпредложение «Способ оценки тяжести течения преэклампсии по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина) и рацпредложение «Способ лечения умеренной преэклампсии с использованием небиволола».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции», выполненная под руководством доктора медицинских наук Глуховой Татьяны Николаевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной проблемы – повышение эффективности лечения преэклампсии на основе выявленных патогенетических особенностей эндотелиальной дисфункции при данной патологии и способа ее коррекции.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор — Сергеева Ольга Николаевна заслуживает искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Работа Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции» доложена и обсуждена на заседании кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации «12» 05 2018 года, протокол № 9.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1

КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России, д.м.н. (14.01.01), профессор

 Лариса Ивановна Мальцева

Подпись Мальцевой Ларисы Ивановны заверяю,

ученый секретарь Ученого Совета

КГМА – филиала ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, д.м.н., доцент


 Евгения Александровна Ацель

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 1

420012, г. Казань ул. Муштари, д.11

Телефон: +7 (843) 267-61-51

E-mail: laramalc@mail.ru

«25» ноя 2018 г.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по кандидатской диссертации Сергеевой Ольги Николаевны на тему
“Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее
медикаментозной коррекции”
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекологии

Полное наименование и сокращенное наименование:	Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Фамилия Имя Отчество; ученая степень; ученое звание руководителя ведущей организации.	Хасанов Рустем Шамильевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Фамилия Имя Отчество; ученая степень; научные специальности; должность сотрудника, утвердившего отзыв ведущей организации	Нюхнин Михаил Анатольевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Фамилия Имя Отчество; ученая степень; ученое звание и должность сотрудников, составивших отзыв организации	Мальцева Лариса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Метаболические изменения у пациенток с преэклампсией и пациенток высокого риска развития преэклампсии при дефиците витамина D / Э.Н. Васильева, Л.И. Мальцева, Т.Г. Денисова и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 3. - С. 151.
2. Ассоциация полиморфизма генов некоторых провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии / Л.М. Шарафетдинова, А.М. Мазитова, О.А. Кравцова, Л.И. Мальцева и др. // Практическая медицина. - 2015. - № 1 (86). - С. 37-40.
3. Витамин D и преэклампсия / Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева, Т.Г. Денисова / Российский вестник акушера-гинеколога // 2016. – Том. 16. - № 1. - С. 79-83.
4. Изменения метаболических процессов у пациенток с преэклампсией на фоне низкой обеспеченности витамина D .
/ Л.И.Мальцева ,Э.Н.Васильева , Л.И.Герасимова и др.//Здравоохранение Чувашии.-2016.- №4 (49).-С.-36-40.
5. Роль полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в риске развития преэклампсии у беременных женщин. Е.Ю.Юпатов, Л.И. Мальцева, О.А.Кравцова и др.// В сборнике материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых медиков.-2016.-С-467-417.

Адрес ведущей организации

Индекс	420012
Объект	КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Город	Казань
Улица	Муштары
Дом	11
Телефон	8 (843) 267-61-51
E-mail	ksma.rf@tatar.ru
web-сайт	www.kgma.info

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации в соавторстве с ее сотрудниками.

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Заместитель директора по научной работе
Казанской государственной медицинской
академии - филиала федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук



M.A. Nyukhin
М.А. Нюхнин

КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
- филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
**«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

улица Муштары, д.11, г. Казань, 420012.
Тел. 8(843)267-61-51, 8(843)267-61-52 E-mail: ksma.rf@tatar.ru
ОГРН 1027739445876, ОКПО 05844889, ИНН/КПП 7703122485/165543001

15.06.2018 № 849-2
На № _____ от _____

В диссертационный совет Д 208.008.01
при Государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
профессионального образования
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(400131, г. Волгоград, площадь
Павших Борцов, д. 1)

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) на Ваше письмо дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Сергеевой Ольги Николаевны на тему «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 и направлен в диссертационный совет Д 208.008.01 при ВолгГМУ.

Исполняющий обязанности директора
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Наиля Зуфаровна Юсупова

420012, г. Казань, ул. Муштары, д.11
Тел.8(843)267-61-51,
ksma@mi.ru, e-mail: ksma.rf@tatar.ru