

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Сергеевой Ольги Николаевны посвящена актуальной проблеме – усовершенствованию тактики ведения беременных с преэклампсией. Актуальность работы обусловлена широкой распространенностью гипертензивных расстройств при беременности, недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с преэклампсией.

По мнению большинства исследователей, в основе инициирующих механизмов развития гипертензивного синдрома, нарушений реологических свойств и коагуляционного потенциала крови, определяющих расстройства регионарного кровотока и микроциркуляции при преэклампсии, лежит эндотелиальная дисфункция. В связи с этим очевидна значимость изучения механизмов развития эндотелиальной дисфункции и ее роли в нарушениях тонуса, антитромбогенной активности сосудистой стенки, сдвигах состояния системы гемостаза, нарушениях гемодинамики в системе мать-плацента-плод

До настоящего момента остается в значительной степени не изученной взаимосвязь эндотелиальной дисфункции, регуляции базального сосудистого тонуса и нарушений коагуляционного потенциала крови, расстройств гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» при преэклампсии.

Научная новизна исследования и достоверность результатов

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые комплексно изучено функциональное состояние эндотелия сосудов у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией по содержанию в крови

маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, метаболитов оксида азота, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина).. Показано, что выраженность эндотелиальной дисфункции возрастает по мере утяжеления клинических проявлений преэклампсии.

Установлены ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия при использовании неинвазивного метода - манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у беременных с преэклампсией. Выявлено нарушение сосудодвигательной функции эндотелия при умеренной преэклампсии и дальнейшее снижение эндотелийзависимой дилатации при тяжелой преэклампсии.

Впервые выявлена патогенетическая взаимосвязь между повышением показателей сосудистой резистентности в системе «мать-плацента-плод», развитием гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза и функциональным состоянием эндотелия сосудов у беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

Впервые установлено, что при включении в комплексную терапию беременных с умеренной преэклампсией небиволола отмечено улучшение регионарного кровотока в системе «мать-плацента-плод», уменьшение гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, повышение эффективности лечения беременных с умеренной преэклампсией.

Достоверность результатов, полученных диссертантом, подтверждается объемом первичного материала, использованием современных методов исследования, современной статистической обработкой полученных данных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Получены дополнительные данные о значении дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии.

Практическая значимость работы состоит в том, что проведенные исследования дали возможность рекомендовать для внедрения в

практическую медицину ряд дополнительных информативных критериев тяжести течения преэклампсии и оценки эффективности ее комплексной терапии, а также удобный неинвазивный метод мониторинга функции эндотелия - 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.

Научно обосновано и внедрено в практику здравоохранения применение в составе комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией препарата небиволола – высокоселективного бета-блокатора III поколения.

Оценка содержания диссертации

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.

Во введении определены актуальность проблемы, цель и задачи исследования. Целью исследования явилось повышение эффективности лечения преэклампсии на основе выявленных патогенетических особенностей эндотелиальной дисфункции при данной патологии и способа ее коррекции.

Задачи полностью соответствуют цели исследования и направлены на изучение функционального состояния эндотелия сосудов у беременных с преэклампсией различной степени тяжести по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, а также выявление ультразвуковых признаков дисфункции эндотелия с использованием манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии при преэклампсии;

установление взаимосвязи характера регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод, особенностей коагуляционного гемостаза и динамики содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции.

Важнейшей задачей работы явилась оценка воздействия препарата небиволол на выраженность гипертензивного синдрома, функциональное состояние эндотелия сосудов, состояние коагуляционного звена системы гемостаза и гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» у беременных с умеренной преэклампсией, а также на исход беременности для матери и плода.

В 1 главе (обзоре литературы) изложены современные представления 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 обзора 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.

Во 2-й главе четко прописан дизайн диссертационного исследования, дана клиническая характеристика групп обследованных пациенток и использованных методик исследования, которые представляются вполне адекватными, не имеющими противопоказаний, не оказывающими отрицательного влияния на плод.

В 3 главе собственных исследований представлен характер изменения 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 проанализированы 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, на показатели гемостаза (уменьшение выраженности гиперкоагуляционных сдвигов), состояние маточно-плацентарного и плодового-плацентарного кровотока у беременных основной подгруппы. В то время как у пациенток подгруппы сравнения на фоне традиционного лечения с включением допегита положительного влияния на изученные показатели не обнаружено.

В этой главе диссертации 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%.

В заключении анализируются полученные результаты, на основе данных литературы обсуждаются новые клинико-лабораторные подходы к диагностике наличия и выраженности дисфункции эндотелия у беременных с преэклампсией как путем определения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови, так и путем проведения неинвазивной ультразвуковой манжеточной пробы. Анализ результатов собственных исследований позволил автору дать патогенетическое обоснование использования небиволола в составе комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией.

Выводы работы соответствуют поставленным задачам исследования, сформулированы четко, последовательно, подтверждены достоверными результатами, полученными в процессе проведения научной работы, являются логическим завершением научного исследования.

Материалы диссертационного исследования широко представлены в печати в виде 17 печатных работ, в том числе 2 монографии и 4 из них опубликованы в центральных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Результаты работы О.Н. Сергеевой обсуждены на международных, всероссийских и региональных конференциях.

Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам, изложенным в диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации О.Н. Сергеевой нет.

В процессе рецензирования диссертационной работы возникли вопросы уточняющего характера:

1 Что означает критерий эффективности, предложенной Вами комплексной терапии умеренной преэклампсии – «манифестация преэклампсии»? Уточните: манифестация преэклампсии и утяжеление преэклампсии – это одного и то же? В каком проценте случаев произошло нарастание степени тяжести преэклампсии в сравниваемых группах?

2 Чем определялась длительность магниальной терапии умеренной преэклампсии?

3 Основанием для назначения беременным при умеренной преэклампсии препарата небиволола – является весь предложенный Вами комплекс маркеров эндотелиальной дисфункции или достаточно одного из них?

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, доцента Глуховой Татьяны Николаевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим новое решение актуальной задачи современного акушерства – повышения эффективности лечения преэклампсии на основе выявленных патогенетических особенностей эндотелиальной дисфункции при данной патологии и способа ее коррекции.

Диссертационная работа Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9

«Положения о порядке присуждения 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.

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет» МЗ РФ

Долгушина В.Ф.

Адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ,
Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Тел :+7(351)232-73-69
e-mail: kanc@chelsma.ru
офиц.сайт: www.chelsma.ru



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ

по защите диссертации Сергеевой Ольги Николаевны на тему:
«Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции»

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Год рождения	Место основной работы (с указанием города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Специальность	Основные работы
1	2	3	4	5	6	7
1	Долгушина Валентина Федоровна	1946 г.	ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ЮУГМУ	доктор медицинских наук 14.01.01	14.01.01 акушерство и гинекология	1. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертонии / В.С. Чулков, Н.К. Верейна, С.П. Синицын, В.Ф. Долгушина // Терапевтический архив. – 2014 – т. 86. – №12. – С. 15–19. 2. Беременность и роды у женщины с преэклампсией в анамнезе и гипергомоцистеинемией на фоне применения бемипарина в сочетании с низкими дозами аспирина / Л.О. Бузын, Г.Г. Кетова, В.Ф. Долгушина // Акушерство. гинекология и репродукция. 2015. – т. 9. – №3. – С. 35–39. 3. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертонии / В.Ф. Долгушина, В.

					<p>.С. Чулков, К.Вереина, С.П.Синицын // Российский акушера-гинеколога.-2014.-т.14.-№6.-С.4-8.</p> <p>4. Преэклампсия у женщин с хронической артериальной гипертензией /В.Ф. Долгушина, В.С.Чулков, К.Вереина,С.П.Синицын // В книге: Мать и дитя XIV Всерос.науч. форум. V съезд акушеров-гинекологов России: Материалы форума.редактор Сухих Г.Т. -2013. – С.56.</p> <p>5.Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н.Е. Кан, Л.А. Беднягин, Н.В. Долгушина, В.Л. Тютюнник и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С.39-44.</p> <p>6.Значение соматической и акушерско-гинекологической патологии в развитии преэклампсии / Е.Г. Сюндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, Ю.А.Яковлева, и др. // Вестн. ЮУрГУ. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 102-107.</p>
--	--	--	--	--	---

Ректор ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор

И.А. Волчегорский



Адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ,
Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Тел : +7(51)232-73-71; e-mail: kanc@chelsma.ru