

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента

Катковой Надежды Юрьевны

**на диссертационную работу Колесниковой Екатерины Анатольевны
на тему «Фетоплацентарная дисфункция и способ ее коррекции при
угрожающем прерывании беременности у женщин с плодом мужского
пола», представленную на соискание ученой степени кандидата**

медицинских наук по специальности

14.01.01 - акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Колесниковой Екатерины Анатольевны посвящена актуальной проблеме – совершенствованию тактики ведения пациенток с угрожающим выкидышем, предупреждению фетоплацентарной дисфункции и преждевременных родов.

Бесспорным является факт ассоциации невынашивания беременности не только с медицинскими, но и социально-демографическими проблемами. В настоящее время достаточно подробно изучены патогенетические механизмы различных форм невынашивания. Доказано значение генетических, инфекционных, иммунологических и эндокринных факторов в развитии самопроизвольных аборт и преждевременных родов (Салов И.А. и соавт., 2014; Рыжков В.В. и соавт., 2017; Kasdallah N. et al., 2017). Существует мнение о связи угрожающего выкидыша с формированием плацентарной недостаточности (Rzaguliyeva L. et al., 2017). На основании этого можно предположить, что изменение гормонального фона при осложнениях беременности может непосредственно отразиться на развитии плода. Известно, что нарушение формирования гонадного и гормонального пола в эмбриональном периоде онтогенеза лежит в основе патогенеза гипогонадизма и других аномалий развития пола плода. Вместе с тем, на сегодняшний день менее изученным остается вопрос о роли пола

плода в патогенезе осложнений гестации. Современные литературные источники указывают на выявление особенностей гендерного влияния пола плода на течение и исход беременности, однако единого мнения ученых по этому вопросу не существует. Кроме того, указание на симптомы угрожающего прерывания беременности в I триместре не всегда адекватно расцениваются врачами (в плане прогнозирования акушерских и перинатальных рисков) и не находят отражения в изменении тактики ведения женщин. В связи с этим, тема исследования, выбранная диссертанткой, является перспективным направлением изучения особенностей функционирования системы «мать-плацента-плод» при возникновении «больших акушерских синдромов» в зависимости от половой принадлежности.

Хорошо известно, что лечение угрожающего прерывания беременности в ранние сроки регламентировано письмом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3482 «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения)». Многочисленными исследованиями за последние годы установлено позитивное действие препаратов прогестерона при лечении угрожающего выкидыша и профилактики преждевременных родов. Однако следует признать, что до сих пор продолжаются дискуссии о целесообразности длительного проведения гормональной терапии при невынашивании беременности. Нерешенными остаются и вопросы возможного влияния гестагенов на формирование плода и развитие органов его-половой системы.

Таким образом, диссертационная работа Колесниковой Е.А. на тему «Фетоплацентарная дисфункция и способ ее коррекции при угрожающем аборте у беременных плодом мужского пола», посвящена решению одной из актуальных задач акушерства и гинекологии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа Колесниковой Екатерины Анатольевны выполнена в дизайне ретроспективного и проспективного сравнительного анализа эффективности и безопасности длительного применения препаратов прогестерона у беременных с плодом мужского пола после купирования симптомов угрожающего выкидыша. Материал исследования достаточен для получения достоверных данных, а методологическая часть работы соответствует требованиям научного исследования. Дизайн исследования полностью соответствует принципам формальной логики.

Цель и задачи исследования отличаются корректной и логичной формулировкой. Целью исследования явилось повышение эффективности лечения беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола на основании изучения патогенетических особенностей функционирования фетоплацентарной системы и разработки алгоритма дифференцированной акушерской тактики.

Задачи полностью соответствуют цели исследования и направлены на изучение гормонального баланса, особенностей маточно-плацентарной гемодинамики, становления половых желез плода мужского пола при различных методах терапии угрожающего выкидыша. Кроме того, устанавливалась корреляционная зависимость между интенсивностью синтеза гормонов фетоплацентарного комплекса и объемом тестикул плода по данным ультразвуковой орхиметрии.

Важнейшей задачей исследования явился ретроспективный анализ течения беременности и родов, частоты и структуры показаний к оперативному родоразрешению у пациенток с плодом мужского пола и угрожающим выкидышем, который они перенесли в первом триместре.

Представленные выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам, а практические рекомендации закономерно вытекают из результатов диссертационного исследования.

Выводы основаны на изучении 1831 историй родов, включенных в ретроспективное исследование, а также сравнительном анализе результатов обследования и лечения 107 женщин с угрожающим выкидышем и 80 здоровых беременных в период с 2014 по 2018 гг. на базе ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8». Распределение пациенток по группам происходило с соблюдением критериев сопоставимости, а количество наблюдений и выбор методов статистического анализа позволили получить статистически значимые результаты.

Научная новизна исследования

Научная новизна заключается в сравнительном изучении особенностей функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от способа лечения угрожающего выкидыша у беременных с плодом мужского пола на основании динамического исследования стероидных гормонов, ультразвуковых параметров, доплерометрии, а также этапов формирования органов половой системы плода. Автором выявлены нарушения гормонального гомеостаза и маточно-плацентарно-плодового кровотока в 30-34 недели гестации после стандартного лечения угрожающего выкидыша, которые отражаются на сроках миграции яичек в мошонку плода и приводят к уменьшению объема тестикул плода. Впервые определены корреляционные связи между интенсивностью синтеза стероидных гормонов в 30-34 недели и объемом яичек плода при пролонгировании беременности после угрожающего выкидыша. Доказано, что стандартное лечение угрожающего выкидыша сопровождается развитием плацентарной недостаточности, увеличивая частоту осложнений беременности, преждевременных родов, неонатальной смертности, а также заболеваемости новорожденных, с нарушением гипофизарно-гонадной регуляции и снижением функции тестикул.

Впервые установлено, что длительное применение препаратов прогестерона у беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского

пола способствует эффективной и безопасной коррекции гормональных и гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод», снижает частоту хронической плацентарной недостаточности и преждевременных родов, не оказывает негативного влияния на этапы формирования и размеры половых органов плода, предотвращая, тем самым, патологическое течение мини-пубертата у мальчиков.

Кроме того, автором впервые предложен способ пренатального прогнозирования патологического течения мини-пубертата по определению объема яичек плода мужского пола при сроке гестации 32-34 недели (имеется патент на изобретение).

Значимость полученных результатов для практики

Результаты исследования имеют значение для практического здравоохранения, расширяют и дополняют существующие знания о патогенезе невынашивания беременности и роли пола плода в развитии осложнений гестации. Знание особенностей течения беременности и родов при вынашивании плода мужского пола, в совокупности с детально собранным анамнезом, может помочь практикующему акушеру-гинекологу выбрать адекватный объем обследования и лечения женщин при возникновении симптомов угрожающего выкидыша, что уменьшит риск преждевременных родов.

Внедрение в практику дифференцированной акушерской тактики при ведении беременных с плодом мужского пола, основанной на длительном применении препаратов прогестерона после купирования симптомов угрожающего выкидыша, позволит снизить частоту развития плацентарной недостаточности в 15 раз, угрозы прерывания беременности и преждевременных родов в 10 раз, создавая благоприятные условия для развития плода, формирования органов его половой системы и предотвращая патологическое течение мини-пубертата у мальчиков в неонатальном периоде.

Оценка содержания работы

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 160 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 34 рисунками. Список литературы включает 118 отечественных и 121 иностранных источников.

Во *введении* определены актуальность темы, цель и задачи исследования, раскрыта научную новизну и практическую значимость работы.

Глава I «Современный взгляд на проблему этиологии, патогенеза и лечения невынашивания беременности» состоит из 4 разделов, в которых в полной мере освещены этиопатогенетические аспекты невынашивания беременности, стандарты ведения беременных с угрожающим выкидышем, особенности течения беременности и исходы родов в зависимости от пола плода, значение соматической патологии и осложнений гестации при формировании органов половой системы плода, а также позитивные моменты и недостатки современных подходов к лечению различных форм невынашивания беременности. Обзор литературы дает полное представление об актуальности настоящего исследования.

В главе II «Материал и методы исследования» представлена подробная характеристика групп обследованных женщин, квалифицировано подтверждена целесообразность использования методов обследования, грамотно составлен дизайн исследования и обоснованы статистические методы оценки результатов.

Глава III «Результаты собственных исследований» включает в себя 5 разделов собственных исследований. Первый раздел посвящен результатам ретроспективного анализа по определению частоты преждевременных родов, а также особенностей течения и исхода беременности с учетом пола плода.

Автором установлено, что риск преждевременных родов при вынашивании плода мужского пола увеличивается в 1,3 раза в сравнении с альтернативным плодом. При этом возрастает удельный вес очень ранних (в 1,3 раза) и ранних преждевременных родов (в 1,7 раза), что приводит к повышению частоты развития респираторного дистресс-синдрома новорожденного (в 1,8 раза), внутриутробной пневмонии (в 1,4 раза), гипоксически-геморрагического поражения центральной нервной системы (в 1,3 раза), увеличивая показатели перинатальной смертности среди недоношенных мальчиков до 82,4‰ (в 1,4 раза), а неонатальной – до 51,7‰ (в 1,5 раза).

Во втором разделе представлены в сравнительном аспекте результаты обследования беременных на проспективном этапе. В группе беременных с плодом мужского пола после стандартного лечения угрожающего выкидыша выявлено увеличение концентрации эстрадиола и кортизола (в 1,3 раза), с одновременным снижением прогестерона и тестостерона (в 1,3 раза) в период 30-34 недели, что сопровождалось нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока (59,1%), задержкой роста плода (20,5%), истончением плаценты (20,45%) и преждевременным ее созреванием (18,2%), отражалось на сроках миграции яичек в мошонку плода и способствовало уменьшению объема тестикул.

Третий раздел демонстрирует результаты корреляционного анализа между содержанием стероидных гормонов и объемом тестикул плода в группах.

В четвертом разделе проводится научное обоснование использования предложенной дифференцированной акушерской тактики при ведении беременных с плодом мужского пола и клиникой угрожающего выкидыша по анализу течения и исходов гестации. Автор доказывает, что применение алгоритма дифференцированной акушерской тактики, основанной на длительном применении препаратов прогестерона (до 34 недель), у беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола способствует эффективной и безопасной коррекции гормональных и

гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод», снижает частоту хронической плацентарной недостаточности (в 15 раз) и преждевременных родов (в 10 раз), не оказывает влияния на этапы формирования и размеры половых органов плода.

В пятом разделе «Собственных исследований» представлены результаты гормонального обследования новорожденных мальчиков в возрасте 2 месяцев, в зависимости от терапии, которую получали их матери по поводу угрожающего выкидыша. Автором показано, что стандартное лечение угрожающего выкидыша при вынашивании плода мужского пола приводит к снижению общего тестостерона с одновременным повышением уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови новорожденных, которые свидетельствуют о нарушении гипофизарно-гонадной регуляции, снижении функции тестикул и патологическом течении мини-пубертата.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автором проанализированы полученные результаты и последовательно аргументированы выводы и вытекающие из них практические рекомендации.

Выводы сформулированы четко и отражают выявленные в исследовании закономерности и связи. *Практические рекомендации* вытекают из выводов, они понятны и являются непосредственными советами, которые можно использовать в клинической практике.

Список литературы содержит достаточное количество как отечественных, так и зарубежных источников, опубликованных в течение последних 10 лет.

Личный вклад автора заключается в выборе темы исследования и постановке его задач, разработке дизайна, научном анализе полученных результатов и статистической обработке данных, а также разработке и внедрения в практическое здравоохранение способа пренатального прогнозирования патологического течения мини-пубертата по определению объема яичек плода мужского пола при сроке гестации 32-34 недели.

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 –

в журналах, рецензируемых ВАК, получен патент на изобретение.

Автореферат содержит все основные результаты, научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные автором в диссертационной работе. Диссертация и автореферат написаны грамотно, хорошим языком, легко читаемы.

Существенных замечаний по содержанию, оформлению диссертации и автореферата нет. Вместе с тем к автору имеются вопросы:

1. Чем обусловлено позитивное влияние препаратов прогестерона на процесс формирования органов половой системы плодов мужского пола? Имеется ли разница в позитивных исходах при применении препаратов микронизированного прогестерона и дидрогестерона?
2. Чем можно обосновать длительный прием препаратов прогестерона у пациенток со спорадическим невынашиванием после купирования симптомов угрожающего выкидыша? Следует ли назначать препараты прогестерона в очень ранние сроки беременности (6-8 недель), когда неизвестен пол плода?

Заключение

Диссертационная работа Колесниковой Екатерины Анатольевны на тему «Фетоплацентарная дисфункция и способ ее коррекции при угрожающем прерывании беременности у женщин с плодом мужского пола» является квалификационным научным трудом, в котором на основании проведенных исследований получены и сформулированы научные положения, совокупность которых следует расценивать как новое решение актуальной задачи – повышение эффективности лечения беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация Е.А. Колесниковой полностью соответствует п.п. 9–14,

Сведения об оппоненте

по диссертации Колесниковой Екатерины Анатольевны на тему «Фетоплацентарная дисфункция и способ ее коррекции при угрожающем прерывании беременности у женщин с плодом мужского пола», 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 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)
Каткова Надежда Юрьевна 1970 г.р., гражданка РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой	Доктор медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология	Доцент	14.01.01 - акушерство и гинекология	<p>1. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Андосова Л.Д., Шахова К.А., Безрукова И.М., Покусаева К.Б., Галкина И.С. Показатели локального иммунного статуса и содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов // Медицинский алфавит. 2018. Т. 2, № 13 (350). С. 61-66.</p> <p>2. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Безрукова И.М., Гусева О.И., Лебедева Н.В., Покусаева К.Б., Михайленко О.А. Клинико-анамнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор) // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 26. С. 12-17.</p> <p>3. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Сергеева А.В., Андосова Л.Д., Шахова К.А.,</p>

	<p>акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1</p>			<p>Безрукова И.М., Покусаева К.Б., Рыжова Н.К. Состояние локального иммунного статуса, содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 60-70.</p> <p>4. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Покусаева К.Б., Безрукова И.М., Гусева О.И., Лебедева Н.В., Кулцова Е.С., Рыжова Н.К. Роль препаратов прогестерона в профилактике преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 26. С. 18-21.</p> <p>5. Каткова Н.Ю. Невынашивание беременности: есть ли выход? // Доктор.Ру. 2014. № 12 (100). С. 45-47.</p>
--	---	--	--	---

Выше представленные данные подтверждаю и согласен на обработку моих персональных данных:

Каткова Н.Ю. Каткова Н.Ю. 2019 г.



Подпись доцента Катковой Н.Ю.
 Ученый секретарь ФГБОУ ВО
 исследовательский медицинский
 Минздрава России,
 доктор биологических наук

Андреева Н.Н.

Андреева Н.Н.

Председателю совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук **Д 208.008.10** при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, д.м.н., профессору Стаценко М.Е.

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, **Каткова Надежда Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласна быть официальным оппонентом при защите кандидатской диссертации Колесниковой Екатерины Анатольевны на тему «Фетоплацентарная дисфункция и способ ее коррекции при угрожающем прерывании беременности у женщин с плодом мужского пола», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности акушерство и гинекология в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Совместных работ с соискателем ученой степени не имею.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирована.

Согласна на обработку и передачу персональных данных.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
факультета дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО Приволжский
исследовательский медицинский
университет Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Ю. Каткова

Специальность: 14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

e-mail: katkova_nu@inbox.ru

«25» мая 2019 г.