

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Юсуповой Заиры Садагаджиевны на тему: «Прогнозирование ранней и поздней преэклампсии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

Актуальность темы диссертационного исследования

Преэклампсия (ПЭ), синдром задержки роста плода и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в силу единства патогенетических механизмов в англоязычной литературе объединяются в «ишемическую болезнь плаценты». Несмотря на то, что ПЭ относится к гипертензивным расстройствам во период беременности, родов и послеродовом периоде, имеются достаточно редкие формы преэклампсии (только тромбоцитопения, или повышенный в сыворотке крови уровень креатинина или печеночных трансаминаз, или неврологическое состояние, или задержка роста плода. Именно атипическое течение ПЭ сохраняет высокие риски несвоевременной диагностики данного заболевания вследствие отсутствия артериальной гипертензии (АГ) или ранней манифестацией заболевания (до 20 недель). Несмотря на то, что в течение последних десятилетий предприняты колоссальные усилия по поиску предикторов, лабораторных и/или инструментальных маркёров ПЭ, глобальная тенденция по росту частоты дебюта ПЭ в сроке беременности до 34 обосновало выделить «раннюю» и преждевременную ПЭ (Международная федерация акушеров-гинекологов, FIGO, 2019), рекомендовать скрининг и профилактику ПЭ, начиная с ранних сроков беременности. В настоящее время предложены многочисленные подходы к прогнозированию ПЭ на основании общеклинических, гормональных, иммунологических, биохимических, генетических и других методик. Однако существующая проблема своевременной диагностики ПЭ не решена, что обосновывает продолжение поиска путей решения данного вопроса, несомненную актуальность и научно-практический интерес темы диссертационного исследования З.С. Юсуповой.

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

Диссертационное исследование имеет логически выстроенную классическую структуру, в котором сформулированы цель и задачи исследования. Диссертационная работа выполнена на ёмкой выборке ($n = 536$) с анализом клинических, инструментальных и лабораторных данных включенных в исследование беременных, при этом адекватная статистическая обработка полученной информации, чёткое представление обобщенного материала в виде таблиц и рисунков, детальность их описания, позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения, так как положение диссертационного исследования новая научная идея расширяет представления о патогенезе тяжелой ПЭ, учитывая ранний и поздний дебют. Представляют новизну сведения о возможностях объективной оценки повышения общего периферического сосудистого сопротивления, как основной патогенетической характеристики ПЭ, на основании оценки индекса резистентности в нескольких патогномичных локализациях: артериях почек, глаза и орбиты, матки. Автором впервые показано, что угроза невынашивания, требующая длительного применения гестагенов в комплексе сохраняющей терапии с ранних сроков беременности, является предиктором доклинического развития ПЭ.

Представляет интерес сведения о дифференцированной значимости изменений коагуляционных и тромботических свойств крови в тяжести ПЭ. Чрезвычайно важным сведения о рисках развития выраженных полиорганных нарушений (диффузных изменений печени, гидроперикарда, пиелозктазии, двустороннего гидроторакса, гидроперитонеума, паранефрального выпота, дисциркуляторной энцефалопатии различной тяжести, ретинопатии беременных, обусловленных повышением общего периферического

сопротивления сосудов (почек, глаза и орбиты, матки) при отсутствии артериальной гипертензии в том числе.

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения

Практическая значимость работы представляет прикладное значение в связи с тем, что для врача акушера-гинеколога дифференцированы риски тяжелой и умеренной ПЭ до родоразрешения на основании плацентарного и ангиогенных факторов (PIGF, рецепторы VEGF, VEGF-A), протеинурии, маркеров коагуляционных и тромботических свойств крови (уровня фибриногена и количества тромбоцитов в крови), комбинации маркеров центрального и периферического сосудистого тонуса (систолического и диастолического АД, индекса резистентности (ИР) центральных артерий сетчатки, почечных артерии, маточных артерий). Для послеродового патронажа пациенток, перенесших ПЭ, указаны критерии, позволяющие через 7-15 недель после родов определять лечебно-диагностическую тактику, оптимизирующую их реконвалесценцию. Юсуповой З.С. разработаны модели математического прогноза тяжелой (ранней и поздней) ПЭ, которые обладают достаточной информативностью и могут быть адаптированы в условиях медицинского учреждения, лицензированного на оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Полученные результаты исследования внедрены в работу Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края. Материалы исследования используются в учебном процессе, лекционном курсе, при проведении практических занятий на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертация З.С. Юсуповой состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений, анализа полученных результатов исследования, заключительной главы,

представляющей вклад полученных сведений в имеющийся общемировой опыт, выводов и практических рекомендаций. Общий объем диссертации 158 страницы машинописного текста. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 58 рисунками. Иллюстративный материал документирует полученные результаты и делает их наглядными.

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, ясно определена цель, чётко сформулированы задачи исследования, определена научная новизна и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, отражены сведения об апробации материалов.

Первая глава, в классической манере, представлена обзором литературы по соответствующей тематике и направленности диссертационного исследования. Список источников литературы включает в себя 94 отечественных и 111 иностранных ссылок. Представленные литературные научные данные, посвященные теме диссертационного исследования, показывают не только имеющиеся достижения, но и обосновывают выполнение настоящего исследования, выбор методологии, демонстрируют новизну полученных данных. Обзор написан литературным языком, позволяет читать данную главу легко, с интересом.

В главе 2 в достаточном объеме изложен материал и представлены отобранные методы исследования. Изложены сведения, позволяющие составить ясное представление о дизайн исследования, критериях включения и исключения пациенток, принцип формирования клинических групп. Мощность выборки адекватна дизайну, позволяет интерпретировать результаты, вытекающие в научные положения, выводы, рекомендации.

В главе 3 автором в полном соответствии с задачами исследования представлены собственные результаты. Диссертант представляет данные о клинико-анамнестических особенностях пациенток, особенностях течения беременности, уровней плацентарного и ангиогенных факторов, клинической дифференцировке пациенток с ПЭ различной тяжести и дебюта, родоразрешения и состояния новорожденного, послеродового периода, реконвалесценции после родов, после выписки из стационара в том числе. Каждый из подразделов имеет

краткое резюме, позволяющее составить представление о значимости представленных данных и их роли в последующей формулировке окончательных выводов.

Автором высказывается предположение о том, что прогнозирование дебюта и клинического течения ПЭ не всегда выполнимо, так как этиопатогенез ПЭ не достаточно сложен. Продемонстрировано, что очень сложно оценить временной интервал, включающий доклиническое и клиническое течение ПЭ. Обосновывается необходимость выделения «контрольных точек» ПЭ, которые при раннем и позднем дебюте дополняют существующие риски, тактику лечения, оптимального срока и метода родоразрешения, позволяющим избежать «точку невозврата» с учетом обратимости нарушений, обусловленных ПЭ. Доказывается необходимость реабилитации женщин, перенесших ПЭ, не только после родоразрешения в условиях перинатального центра, но и далее на амбулаторном этапе совместно со смежными специалистами. Представленные результаты собственных исследований изложены профессионально, что создает впечатление о клинической и научной зрелости диссертанта.

В главе «Анализ собственных результатов исследования», не дублируя предыдущие данные, четко и последовательно представлены выявленные ассоциации, дискриминация групп по установленным признакам, линейные и нелинейные связи. Логика изложения анализа данных определяет последующую формулировку выводов, позволяет убедиться в правомочность положений на защиту и практических рекомендаций. Несмотря на то, что методы статистического анализа сложные, они соответствуют современным требованиям, при этом их ясная интерпретация и графическая демонстрация, выполненная с помощью прикладных программ, формирует впечатление о значимости и обоснованности представленных моделей прогноза рисков развития ранней и поздней преэклампсии, ее реконвалесценции после родоразрешения, оценке их эффективности.

Глава «Заключение» достаточно четко отражает принципиальную значимость настоящего диссертационного исследования, отличающего его от имеющихся, подтверждает достижение цели, успешное решение поставленных

задач.

Выводы и практические рекомендации объективны, полностью соответствуют логике дизайна исследования, вытекают из собственных результатов.

Список литературы в равной мере представлен самыми современными отечественными и зарубежными источниками, соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям.

Личный вклад соискателя в исследование состоит в непосредственном участии в сборе, обработке и интерпретации клинических данных, апробации результатов, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Полнота изложения основных результатов в научной печати.

Материалы диссертации прошли апробацию на научных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 – в журналах, рецензируемых ВАК. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Достоинствами диссертационной работы Юсуповой З.С. является комплексное обследование включенных в исследование беременных, достаточно крупная выборка, что, безусловно, приближает полученные данные к истинным данным генеральной совокупности, а также комплексная интерпретация полученных результатов, тщательный статистический анализ значительного массива данных.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет, вместе с тем имеется несколько вопросов:

1. Какая, на Ваш взгляд, прегравидарная подготовка будет являться профилактикой презклампсии?

2. Как Вы оцениваете используемый Вами термин «гестагенотерапия» в контексте его стандартизации, соотносённость с соответствующим научным понятием?

3. На сколько Вы примерно оцениваете максимальную чувствительность и специфичность используемых Вами методик для диагностики преэклампсии?

4. На Ваш взгляд, дальнейшее изучение ранних маркеров развития преэклампсии будет основываться на инструментальной или лабораторной диагностике?

Заключение

Диссертация Юсуповой Заиры Садагаджиевны на тему «Прогнозирование ранней и поздней преэклампсии», выполненная под руководством доктора медицинских наук Новиковой Владиславы Александровны, является научно-квалификационной работой, в которой, на основании проведенных исследований, решена важная задача для акушерства и гинекологии – повышение эффективности диагностики преэклампсии с целью снижения материнской и/или перинатальной смертности. По своей актуальности, объему проведенного исследования, уровню его исполнения, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и возможности практического внедрения диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 28.08.2017 № 1024), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»

доктор медицинских наук профессор

Тapisльская Наталья Игоревна

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

 Тапильская Наталья Игоревна

Подпись доктора медицинских наук профессора Тапильской Н. И. «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени
Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук





Р.В. Капустин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта"
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3
Тел. +7 (812) 325-32-20
e-mail: iagmail@ott.ru

Сведения об официальном оппоненте

по диссертации Юсуповой Заиры Садагаджиевны на тему: «Прогнозирование ранней и поздней преэклампсии», 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)
<p>Тапильская Наталья Игоревна 1961 г.р., гражданка РФ</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», ведущий научный сотрудник отделения</p>	<p>Доктор медицинских наук по специальности: 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология; 14.01.01 - акушерство и гинекология</p>	<p>Профессор</p>	<p>14.01.01 - акушерство и гинекология</p>	<p>1. Краевая Е.Е., Петросян Я.А., Тапильская Н.И. Синдром гиперстимуляции яичников как частный случай ятрогенного синдрома повышенной проницаемости капилляров // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 2. – С. 270-276. 2. Fedorova O.V., Grigороva Y.N., Zernetkina V, Lakatta E.G., Ishkaraeva V.V., Zazerskaya I.E., Reznik V.A., Kolodkin N.I., Agalakova N.I., Bagrov A.Y., Tapilskaya N.I., Adair C.D. Antibody to marinobufagenin reverses placenta-induced fibrosis of umbilical arteries in preeclampsia // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Т. 19, № 8. – P. 2377. 3. Агалакова Н.И., Резник В.А., Надей О.В., Ершов И.А., Рассоха О.С., Васютина</p>

	<p>вспомогательных репродуктивных технологий. 199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, 3</p>			<p>М.Л., Тапильская Н.И., Рухляда Н.Н., Галагудза М.М., Багров А.Я. Эндогенные кардиотонические стероиды и фиброз сосудов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 684-692.</p> <p>4. Резник В.А., Фёдорова О.В., Тапильская Н.И., Багров А.Я. Эндогенные ингибиторы натриевого насоса: общность патогенетических механизмов при нарушении толерантности к глюкозе и преэклампсии // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 998-1004.</p> <p>5. Резник В., Тапильская Н., Гайдуков С., Александрович Ю., Рязанова О., Багров А. Терапевтические стратегии профилактики и лечения преэклампсии // Врач. – 2017. – № 3. – С. 9-14.</p>
--	--	--	--	--

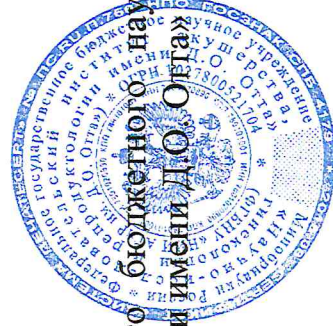
Выше представленные данные подтверждаю и согласна на обработку моих персональных данных:

И.И.С.

Тапильская Н.И.

«*22*» *ноября* 2019 г.

Подпись профессора Тапильской Н.И. заверяю:
Ученый секретарь Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отста»
кандидат медицинских наук



М.И.
Р. Капустин

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, **Тапильская Наталья Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», согласна быть официальным оппонентом при защите кандидатской диссертации Юсуповой Заиры Садагаджиевны на тему: «Прогнозирование ранней и поздней преэклампсии», 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.

ведущий научный сотрудник отделения
вспомогательных репродуктивных технологий
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»,
доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Тапильская

Специальность: 14.01.01 – «Акушерство и гинекология»
e-mail: iagmail@ott.ru

« 22 » ноября 2019 г.