

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного учреждения ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Шалиной Раисы Ивановны на диссертационную работу Вахромеева Алексея Павловича: «Клинические и биохимические особенности преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – «Акушерство и гинекология»

Актуальность выполненной работы

В России более 30 лет используется термин «дисплазия соединительной ткани», который включает в себя генетически обусловленные синдромные формы (дифференцированные формы дисплазии соединительной ткани: синдром Марфана, Эллерса-Данло, несовершенный остеогенез и др.) и мультифакторные – недифференцированная дисплазия соединительной ткани, представляющие собой группу генетически гетерогенных и клинически полиморфных патологических состояний, характеризующихся нарушением формирования соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах.

Медицинская и социальная значимость проблемы не вызывает сомнения. К сожалению, в большинстве случаев практические врачи мало информированы о сущности дисплазии соединительной ткани, затрудняются правильно диагностировать это состояние, прогнозировать осложнения у пациентов с нДСТ в различные возрастные периоды. Так как беременность является идеальной моделью для реализации прогрессивного течения дисплазии соединительной ткани, то во время беременности отмечается прирост количества признаков дизморфогенеза соединительной ткани и их

усугубление. Вопросы верификации диагноза дисплазии соединительной ткани при беременности, прогноза акушерских осложнений, а именно - преждевременного излития околоплодных вод – как ведущего этиологического фактора наступления преждевременных родов, прогноза патологических состояний у новорожденных детей, по данным биохимических изменений, происходящих в соединительной ткани (межклеточном матриксе, фибробластах и др.) являются чрезвычайно важными для предупреждения возможных тяжёлых осложнений беременности и родов. Следовательно, уточнение диагностических критериев дисплазии соединительной ткани у беременных, определение роли клинических и лабораторных показателей для прогнозирования гестационных осложнений являются несомненно актуальными.

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

Задачи диссертации сформулированы чётко и лаконично. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Поставленные задачи раскрывают основные направления исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений ввиду обследования достаточного количества клинического материала (183 беременных), проведенного с использованием современных методов статистического анализа. Полученные результаты всесторонне проанализированы автором и сопоставлены с литературными данными. Практические рекомендации изложены доступно и чётко, внедрены в ряде лечебных учреждений г. Иваново и могут применяться в широкой клинической практике.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Основными фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани у пациенток являлись скелетопатии (сколиоз, кососмещённый таз, плоскостопие, неправильный прикус и др.). Клинико-эпидемиологическое

значение синдрома дисплазии соединительной ткани было выражено в формировании врождённых пороков сердца, нарушениях сердечного ритма, вегето-сосудистой дистонии, варикозного расширения вен нижних конечностей. Клиническими предикторами преждевременного излития околоплодных вод у женщин с нДСТ при недоношенной беременности являлись миопия, нарушения сердечного ритма, кариес зубов, остеохондроз позвоночника, симфизит.

Дисплазия соединительной ткани приводила к осложнениям в родах в 3,3 раза чаще, чем в группе контроля. Родившиеся дети имели перинатальные поражения ЦНС, врождённую пневмонию, энтероколиты, дыхательные расстройства и др. значительно чаще, чем дети в группе контроля. Особого внимания заслуживает значительная частота врождённых пороков развития у поколения детей, матери которых страдали нДСТ. По данным проведенного исследования процент врождённых пороков развития в пересчёте на 1000 родившихся от матерей с нДСТ составлял 31%. Это подчёркивает большое значение наличия аномалий коллагеновых структур при дисплазии соединительной ткани, когда при воздействии экзогенных и эндогенных факторов в период оттогенеза создаются условия для возникновения врождённых пороков развития.

Изучение метаболизма соединительной ткани по данным свободного гидроксипролина, N-терминального пропептида проколлагена III типа, декорина в крови и гомогенате ткани плодных оболочек свидетельствовало о том, что у женщин с нДСТ по сравнению с пациентками контрольной и группы сравнения активация процессов распада коллагена в связи со срывом адаптационно-гомеостатических реакций при значительном количестве осложнений беременности была достоверно выше и являлась одним из патогенетических звеньев преждевременного разрыва плодных оболочек. Уровень магния в сыворотке крови и суспензии эритроцитов у женщин с нДСТ при сроках гестации 22-36 недель по результатам ROC-анализа давал возможность прогнозировать преждевременное излитие околоплодных вод.

Результаты проведенных исследований указывали на усиление свободнорадикального окисления и повышение антиоксидантной активности у пациенток с нДСТ независимо от времени отхождения околоплодных вод по сравнению с женщинами без нДСТ.

В морфологии внеплацентарных оболочек женщин с нДСТ отмечены изменения структурной организации на различных уровнях, сопровождающиеся изменением функции клеток внеплацентарных оболочек в виде увеличения экспрессии ММП-9 амниоцитами и клетками цитотрофобласта.

Впервые на основании полученных результатов автор разработал схему патогенеза преждевременного излития околоплодных вод у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Таким образом, научная новизна исследования несомненна. Полученные результаты дополнили и расширили теоретические представления о процессах ремоделирования коллагена у женщин при сочетании нДСТ с разрывом плодных оболочек в сроках преждевременных родов.

Научно-практическая значимость работы

Полученные в диссертации теоретические результаты позволили разработать схему патогенетических звеньев преждевременного излития околоплодных вод у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Понимание и применение схемы патогенеза позволит проводить профилактические мероприятия, предотвращающие преждевременное излитие околоплодных вод у женщин с нДСТ, что уменьшит число преждевременных родов у указанного контингента пациенток.

В клиническую практику предложен новый способ диагностики нДСТ у женщин при недоношенной беременности в сроках 22-36 недель беременности по данным содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа (патент на изобретение №2639820 от 22 декабря 2017

года «способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин»).

Предложены дополнительные критерии прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании определения содержания магния в суспензии эритроцитов; поражений ЦНС у недоношенных новорожденных по показателям N-терминального пропептида проколлагена III типа у женщин с нДСТ.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена в традиционном стиле и содержит введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 132 отечественных и 71 зарубежных источников. Знакомство с главой обзора литературы даёт право заключить, что соискатель всесторонне проанализировал причины нарушения целостности плодных оболочек как фактора инициации преждевременных родов, вопросы структуры соединительной ткани в норме и её особенности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также методы диагностики состояния соединительной ткани при беременности.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны использованные автором методики.

Наиболее интересным представляется раздел, посвящённый собственным исследованиям. В разделе проводится подробная клиническая характеристика обследованных женщин. Автором определены клинические предикторы преждевременного излития околоплодных вод у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности. Выявлены наиболее характерные патологические состояния у новорожденных детей. Об интенсивности обмена коллагена, нарушении его синтеза при нДСТ в сыворотке крови и гомогенате ткани плодных оболочек автор судил по данным содержания

свободного гидроксипролина, N- терминального пропептида проколлагена III типа, декорина. Понимание особенностей метаболизма соединительной ткани по указанным биохимическим показателям могут составить основу профилактики формирования и прогрессирования неблагополучия во время беременности в частности, преждевременного излития околоплодных вод. Исследование содержания PIIINP в сыворотке крови в сроках гестации 22-36 недель позволило диагностировать недифференцированную дисплазию соединительной ткани у женщин. В качестве маркёра прогноза поражения ЦНС у детей, родившихся от женщин с нДСТ можно использовать показатель белка PIIINP в 22-36 недель беременности.

Магний оказывает разностороннее воздействие на метаболизм соединительной ткани. Содержание магния в суспензии эритроцитов у женщин с нДСТ предрасполагает к преждевременному излитию околоплодных вод. Показатели содержания магния в суспензии эритроцитов крови в 22-36 недель беременности дают возможность прогнозировать преждевременное излитие околоплодных вод.

Выявлено напряжение антиоксидантной системы у пациенток с нДСТ в 22-36 недель беременности независимо от времени отхождения околоплодных вод по сравнению с женщинами без нДСТ, что рассматривается исследователем как защитная реакция организма, направленная на нейтрализацию агрессивных частиц в условиях окислительного стресса при нДСТ.

При изучении внеплацентарных оболочек последов женщин с нДСТ выявлена прогрессирующая деструкция компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Обсуждение результатов написано лаконично, с учётом современного состояния вопроса.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 – в журналах, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов публикации.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Принципиальных замечаний к работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Вахромеева Алексея Павловича на тему: «Клинические и биохимические особенности преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России Парейшвили Виолетты Васильевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальной научной задачи по установлению новых звеньев патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности у женщин с нДСТ на основании изучения процессов ремоделирования коллагена в различных биологических субстратах, состояния антиоксидантной системы и разработке дополнительных критериев диагностики нДСТ, прогноза осложнений беременности, перинатальной патологии, что имеет существенное значение для акушерско-гинекологической службы и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а

автор Вахромеев Алексей Павлович достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,
 профессор кафедры акушерства и гинекологии
 педиатрического факультета Федерального
 государственного бюджетного образовательного
 учреждения высшего образования
 «Российский национальный
 исследовательский медицинский
 университет имени Н.И. Пирогова»

Минздрава России



Раиса Ивановна Шалина

18.10.19

Подпись д.м.н., профессора Шалиной Р.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский национальный
 исследовательский медицинский
 университет имени Н.И. Пирогова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент



Милушкина Ольга Юрьевна

117869, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: 8(495)434-14-22

E-mail: rsms@rsms.ru

«18» октября 2019 г.