

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Ходжаевой Зульфии Сагдуллаевны на диссертацию
Зенкиной Зои Вячеславовны «Клинико-биохимические особенности продукции
внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 - «Акушерство и гинекология»

1. Актуальность темы исследования

Преждевременные роды (ПР) являются комплексной медико-социальной проблемой, связанной с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными и сопряженными материально-экономическими затратами. Задачей акушеров является подготовка плода к преждевременному рождению с помощью адекватных и одновременно безопасных медикаментозных средств. В связи с накоплением знаний о перинатальном программировании вопросы прогнозирования и поиски маркеров преждевременных родов во избежании ненужной медикаментозной терапии приобретают особую актуальность.

В этой связи диссертационная работа Зенкиной Зои Вячеславовны «Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах» представляет определенный интерес.

Частота ПР остаётся стабильной и составляет в развитых странах 5-7% , в мире - 6-11%. Известно, что в 62% случаев беременным с подозрением на угрожающие ПР госпитализация с применением стероидной и токолитической терапии не показана.

Диагностика преждевременных родов связана с определенными трудностями, так как отсутствует специфическая симптоматика. Диагноз начала преждевременных родов может быть уточнен с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейечно-влагалищном секрете. В связи с отсутствием теста на определение фетального фибронектина в России используют

доступные в нашей стране экспресс-тест-системы для определения фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном секрете (тест Actim-Partus) или плацентарного альфа-микроглобулина (тест Partoshur). Указанные методы повышают диагностическую точность и снижают риск ятрогенных осложнений, так как препятствуют гипердиагностике преждевременных родов. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования по прогнозированию и ранней диагностике ПР.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа З.В. Зенкиной посвящена оптимизации критериев диагностики ранних и преждевременных родов с учетом взаимосвязи между содержанием регуляторных компонентов сократительной активности матки (кахектин, аннексин, СЭФР А, ФЛА₂, NF-κB, NO₃, NO₂, NO-синтаза) в околоплодных водах и сыворотке крови при преждевременных родах с на основании корреляционного, ROC- анализов и метода «Дерева решений».

Диссертантом впервые выявлены специфические изменения продукции взаимозависимых биорегуляторов в околоплодных водах при ранних преждевременных родах, заключающиеся в наличии двух метаболических путей, обуславливающих преждевременную контрактильную активность матки: изменение контроля аннексином фосфолипазы А₂, нарушение баланса кахектина и оксида азота. Согласно полученным результатам, при преждевременных родах в околоплодных водах имеет место только один путь - отклонения в балансе кахектина, оксида азота, повышение активности фосфолипазы А₂ на фоне более выраженной гипоксии и отсутствие влияния аннексина.

Кроме того, диссертантом впервые оценены диагностические возможности показателей биорегуляторов сократительной активности матки. В качестве информативного показателя ранних преждевременных родов предложен новый маркер - активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-κB в сыворотке крови женщин. Разработан диагностический критерий

преждевременных родов по уровню кахектина в сыворотке крови рожениц. В случае наличия отклонения от величины предложенного критерия для диагностики преждевременных родов дополнительным критерием служит активность фосфолипазы A_2 .

Проведенный автором корреляционный анализ выявил значимую (очень сильную) связь между активностью субъединицы p65 ядерного фактора NF- κ B в сыворотке крови и активностью ФЛА $_2$ в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными родами ($r=0,86$).

Достоверность исследований подтверждает большой объем клинического и экспериментального материала, адекватно подобранные методы статистической обработки. Автором обследовано 134 женщины. Для реализации цели и задач автором использованы современные методы диагностики: общеклинические, биохимические, включая иммуноферментный анализ. Следует отметить, что все использованные методы, несмотря на трудоемкость и сложность выполнения, доступны для современных медицинских учреждений.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации обоснованы и имеют высокую степень доказательности.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные автором результаты проведенного исследования безусловно имеют важное научно-практическое значение в контексте понимания молекулярных механизмов развития ранних преждевременных и преждевременных родов и углубляет представление о патогенезе. С практической точки зрения работа имеет значительный интерес, так как диссертантом представлен способ диагностики ранних преждевременных родов по уровню активности субъединицы p65 ядерного фактора NF- κ B (больше 18 единиц) в сыворотке крови женщин с РПР. Определены диагностические возможности комплекса кахектин - фосфолипаза A_2 в сыворотке крови рожениц

со сроком гестации 34-36 недель 6 дней. Предложены диагностические параметры данных биорегуляторов для диагностики преждевременных родов. При величине кахектина выше 71,55 пг/мл диагностируют преждевременные роды. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы A_2 при величине которой выше 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Во всех главах работы проведен логичный анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Общий объем диссертации составляет 176 страниц, содержит 23 показательных рисунка и 35 правильно составленных таблиц. В 15 приложениях представлены статистические методы обработки полученной информации. Список литературы содержит 318 источников из них 147 отечественных и 171 зарубежных.

Введение оформлено в соответствии с последними требованиями. Отражены все необходимые сведения об актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, реализации результатов исследований, апробации работы, публикациях, личном вкладе автора, структуре и объеме диссертации. Соискатель описывает современное состояние изучаемой проблемы и круг нерешенных вопросов, в соответствии с которыми программировались конкретные задачи исследования.

В первой главе автором проведен теоретический анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме преждевременных родов. Диссертантом в полной мере раскрыты современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике преждевременных родов.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, использованные для выполнения данной диссертации. Для получения объективных выводов и выявления закономерностей изучаемых явлений обработка полученных результатов осуществлялась при помощи современных методов описательной статистики. Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена, рассчитывался коэффициент ранговой корреляции (r) и вычислялась его средняя ошибка. Расчет относительного риска различных факторов проводился с определением 95%-го доверительного интервала.

Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ и метод «Дерева решений».

Достоверность исследований подтверждает большой объем клинического материала: 134 женщины в сроки гестации от 28 до 40 недель. В этом разделе диссертации автор обосновывает выделение трех групп обследованных женщин: I группа (45 рожениц) – ранние преждевременные роды (28-33 недели), II группа (42 роженицы) – преждевременные роды (34-37 недель). Контрольную группу составили 47 рожениц роды у которых произошли в срок. Выборка оказалась достаточной, что позволило сделать обоснованные заключения по каждому фрагменту исследований.

В 3-й главе изложены результаты собственных клинических исследований автора.

Диссертантом проанализировано влияние экстрагенитальных заболеваний пациенток на повышение риска развития изучаемой патологии. Особую роль среди них занимают заболевания мочевыделительной системы.

Проведена оценка инфекционного статуса цервико-вагинального тракта пациенток. Обнаруженные автором данные согласуются с данными литературы и результатами других исследований, где указывается, что в современном акушерстве одним из основных факторов развития ПР считается отягощенный инфекционный статус беременных.

По данным автора, умеренная преэклампсия у женщин с ранними преждевременными родами встречалась в 3 раза чаще, а фетоплацентарная недостаточность в 2 раза чаще, чем у женщин с преждевременными родами. Анемия беременных и задержка роста плода встречались почти в 2 раза чаще у женщин II группы и явились дополнительными факторами риска преждевременных родов.

Известно, что тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку преждевременных родов. В своей работе автор показывает, что наиболее неблагоприятные исходы для новорожденных отмечены в I группе женщин с ранними преждевременными родами. Для них характерно наличие РДС синдрома, церебральной ишемией I-II степени. При этом количество новорожденных, имевших церебральную ишемию I-II степени, у пациенток I клинической группы, статистически значимо превышало в 2,1 раза количество таковых новорожденных у женщин во II группе.

В 4-й главе изложены результаты собственных лабораторных исследований автора.

Автор предпринял попытку изучения проблемы преждевременных родов на основании выявления новых молекулярных аспектов развития регулярной родовой деятельности, а именно клеточных биорегуляторов сократительной активности матки в околоплодных водах и сыворотке крови рожениц с ранними преждевременными и преждевременными родами

Автором было установлено, что в околоплодных водах при ранних преждевременных родах изменения содержания клеточных биорегуляторов сократительной деятельности матки носили разнонаправленный характер, заключающийся в повышении содержания аннексина, кахектина, активности фосфолипазы A_2 и снижении оксида азота, активности NO - синтазы при сохранении нормальной активности субъединицы p65 NF-kB. В сыворотке крови при ранних преждевременных родах изменения в спектре биорегуляторов

сократительной деятельности матки характеризуются снижением содержания кахектина и повышением активности p65 NF-kB, падением активности NO-синтазы, уровня NO и соответствием физиологическому уровню аннексина, активности ФЛА₂ при значительном повышении СЭФРА.

При преждевременных родах в профиле биорегуляторов околоплодных вод имели место высокий уровень кахектина, высокая активность ФЛА₂ и снижение субъединицы p65 NF-kB, активности NO-синтазы и уровня NO на фоне высокого уровня СЭФРА. В сыворотке крови содержание кахектина, активности ФЛА₂ и СЭФРА значительно выше физиологических значений при снижении содержания NO, активности NO-синтазы и соответствии норме уровня аннексина.

Таким образом, автором выявлено, что сократительная активность матки при ранних преждевременных родах обусловлена следующими нарушениями продукции взаимозависимых биорегуляторов в околоплодных водах: изменение контроля аннексином фосфолипазы A₂, нарушение баланса кахектина и оксида азота. При преждевременных родах в околоплодных водах имеет место отклонение в балансе кахектина, оксида азота, повышение активности фосфолипазы A₂ на фоне более выраженной гипоксии и отсутствие влияния аннексина.

В разделе «**Заключение**» автор проводит глубокий и разносторонний анализ собственных данных в сопоставлении с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленного материала. Выводы работы вполне обоснованы, разработанные практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике.

Работа написана хорошим литературным языком, читается легко. Материал представлен в логической последовательности, что отражает глубокое и всестороннее клиническое осмысление автором рассматриваемой проблемы.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: в разработке плана, организации и проведении исследования, получении исходных данных, их статистической обработке и интерпретации, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе, написании диссертации и автореферата.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу родильных отделений МБУЗ «Родильный дом №5 г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», родильного отделения и отделения патологии беременных, в учебном процессе симуляционно-аттестационного центра и учебного центра подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

Основные положения работы неоднократно доложены и обсуждены на всероссийских научных форумах.

Принципиальных замечаний по работе нет.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

В целом содержание автореферата соответствует основным положениям, выводам и практическим рекомендациям диссертации. Содержание автореферата и диссертации соответствуют современным требованиям ВАК РФ.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа З.В. Зенкиной на тему «Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является завершённой научно-квалификационной

работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема – оптимизация диагностики ранних преждевременных и преждевременных родов.

По актуальности изучаемой проблемы, объему исследования, полноте изложения, научной новизне полученных результатов, их практической значимости и достоверности диссертационная работа Зенкиной Зои Вячеславовны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология», а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология»

профессор



Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна

Рабочий адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4

Рабочие телефоны: 8(495) 438-07-88

Адрес электронной почты: z_khodzhaeva@oparina4.ru

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

