

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Мурашко Андрея Владимировича на диссертационную работу Лариной Екатерины Борисовны «Профилактика плацентарной недостаточности: клинимоρφологическое обоснование применения антикоагулянтной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы Лариной Екатерины Борисовны «Профилактика плацентарной недостаточности: клинимоρφологическое обоснование применения антикоагулянтной терапии» имеет актуальное значение для акушерства и гинекологии, так как связана с возможностью профилактики плацента-ассоциированных осложнений и улучшения перинатальных исходов у пациенток группы высокого риска. Плацентарная недостаточность и связанные с ней патологии беременности (задержка роста плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) остаются одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, обуславливают около трети всех преждевременных родов. Пациентки, анамнез которых отягощен плацента-ассоциированными осложнениями, находятся в группе риска развития повторных осложнений в следующую беременность, что ставит перед врачами важную задачу профилактики данных состояний.

Одним из основных механизмов развития хронической плацентарной недостаточности является нарушение баланса ангиогенных факторов, процессов формирования ворсинчатого дерева, фетоплацентарного ангиогенеза. Предполагается, что антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) за счет улучшения процессов микроциркуляции в бассейне маточных артерий могут быть эффективны в лечении и профилактике плацентарной недостаточности.

Однако большинство работ, посвященных данному вопросу, исследуют влияние НМГ на течение беременности при выявлении той или иной формы тромбофилии. В исследовании Лариной Е.Б. оценено влияние низкомолекулярных гепаринов на течение беременности, родов, состояние новорожденного, при назначении препаратов пациенткам группы высокого риска в зависимости от срока начала профилактики вне зависимости от наличия тромбофилии. Работа Лариной Е.Б. сочетает анализ клинической и морфологической картины при проведении профилактики плацентарной недостаточности препаратами низкомолекулярных гепаринов.

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

Программа исследования представлена адекватными современными методами, включающими в себя клиническое обследование, динамическую ультразвуковую диагностику, включая доплерометрическое исследование в динамике. Автором выполнено обширное трудоемкое патоморфологическое исследование с применением компьютерной морфометрии плацентарной ткани, иммуногистохимического метода. На первом этапе обследовано 120 пациенток, чья предыдущая беременность была осложнена задержкой роста плода, преэклампсией или антенатальной гибелью плода в связи с плацентарной недостаточностью, которым в настоящую беременность с целью профилактики были назначены препараты низкомолекулярных гепаринов: группа 1 (n=40) – с прегравидарного этапа; группа 2 (n=40) – с I триместра, группа 3 (n=40) – со II или III триместра. На втором этапе исследовано 56 последов пациенток, включенных в первый этап исследования. На третьем этапе было проведено генотипирование 80 пациенток по 4 полиморфизмам гена VEGF-A методов ПЦР в реальном времени. Для статистического анализа полученных результатов применен пакет Statistika 10, использованы адекватные методы статистики, позволившие автору получить аргументированные данные для обоснования выводов, которые соответствуют поставленным задачам исследования.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования Лариной Е.Б. следует оценить как серьезный вклад в науку и практическую медицину.

В ходе проведенного исследования доказано, что профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов с прегравидарного этапа или I триместра беременности пациенткам группы высокого риска обосновано значимым снижением частоты развития преэклампсии, задержки роста плода, в том числе ранних и тяжелых форм, преждевременных индуцированных родов, неблагоприятных перинатальных исходов. Наиболее значимый положительный эффект достигнут при назначении низкомолекулярных гепаринов с прегравидарного этапа. На основании проведенного патологоанатомического исследования последов приведено патогенетическое обоснование эффективности данной профилактики. С помощью метода компьютерной морфометрии наглядно показано, что профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов способствует увеличению удельной площади ворсин, сосудов плаценты, экспрессии VEGF-A, что и обуславливает клиническую эффективность их применения. В своем исследовании Ларина Е.Б. доказала, что вне зависимости от наличия тромбофилии низкомолекулярные гепарины за счет влияния на развитие плаценты снижают риск развития плацента-ассоциированных осложнений у пациенток группы высокого риска.

Полученные данные имеют важное значение для решения актуальных проблем в акушерстве и перинатологии.

Практическому врачу данные диссертационной работы Лариной Е.Б. помогут в выборе алгоритма прегравидарной подготовки и ведения беременности у пациенток в плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе. Автором разработаны четкие практические рекомендации по назначению антикоагулянтов с профилактической целью.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 156 страницах печатного текста. Работа состоит из введения, трех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Четко сформулирована цель исследования – разработка патогенетически обоснованных методов профилактики и терапии плацента-ассоциированных осложнений у пациенток группы высокого риска.

. Четыре поставленные задачи соответствуют цели. Работа хорошо и наглядно иллюстрирована.

Глава I посвящена анализу 215 источников литературы, в том числе 50 – отечественных и 165 – зарубежных авторов, позволил автору логически обосновать цели и задачи исследования. Литературный обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

В главе II проведена клиническая характеристика обследуемых пациенток, а также подробно описаны методы исследования. Особого внимания заслуживает детальное патоморфологическое исследование, включающее как стандартные методы, так и оригинальную методику компьютерной морфометрии и иммуногистохимическую оценку экспрессии VEGF-А.

Глава III отражает результаты собственного исследования. В ней представлены данные о клинических особенностях течения беременности, сроках и методах родоразрешения, перинатальных исходах у пациенток группы высокого риска, которым назначались низкомолекулярные гепарины с профилактической целью с прегравидарного этапа, I триместра или II/III триместра гестации. Подробно приведены результаты патоморфологического исследования, проведена оценка особенностей плацентарной ткани, ворсинчатого дерева, сосудистой сети плаценты, экспрессии основного ангиогенного фактора роста VEGF-А в зависимости от сроков назначения антикоагулянтов с профилактической целью. Определены взаимосвязи клинической и морфологической картины.

В обсуждении Ларина Е.Б. проводит глубокий разносторонний анализ собственных данных и их сопоставление с литературными.

Объем исследования достаточен. Статистическая обработка полученных разносторонних результатов проведена на должном уровне.

Материалы диссертации отражены в 7 научных работах, 5 из которых – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ.

Автореферат соответствует диссертации. Выводы соответствуют поставленным цели и задачам. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лариной Екатерины Борисовны «Профилактика плацентарной недостаточности: клинико-морфологическое обоснование применения антикоагулянтной терапии» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора О.Б. Паниной, доктора медицинских наук П.Г. Малькова, содержащей решение актуальной научной и практической задачи современной медицины - разработки патогенетически обоснованных подходов к профилактике плацента-ассоциированных осложнений у пациенток группы высокого риска, имеющей существенное значение для акушерства, гинекологии и перинатологии.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г.), а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, доцент

«25» 12 2018 г.

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 1

8(499)248-05-53, E-mail: rektorat@mma.ru

Мурашко А.В.

