

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Волощук Ирины Николаевны на диссертационную работу Лариной Екатерины Борисовны «Профилактика плацентарной недостаточности: клинко-морфологическое 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.

Проблема плацентарной недостаточности остается одной из наиболее сложных в современном здравоохранении. Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что плацентарная недостаточность и ассоциированные с ней патологии беременности (преэклампсия, ЗРП) является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Учитывая общность патогенетических механизмов развития данных осложнений беременности, многие ученые определяют их в группу «плацента-ассоциированных осложнений». Преимущественно данные патологии обусловлены недостаточной инвазией вневорсинчатого трофобласта, неполноценной физиологической трансформацией спиральных артерий, что ведет к дисбалансу ангиогенных факторов роста и патологическому формированию ворсинчатого дерева плаценты. Патоморфологическое исследование последов пациенток, чья беременность осложнилась преэклампсией и ЗРП выявляет высокую частоту ишемических изменений плацентарной ткани, тромбозов сосудов ворсин и инфарктов плаценты. Предполагается, что антикоагулянтная и дезагрегантная терапия за счет улучшения микроциркуляции может влиять на формирование плаценты, в связи с чем может быть использована с целью профилактики

плацентарной недостаточности в группе пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе. Однако работы, посвященные изучению структуры плаценты при применении низкомолекулярных гепаринов единичны и не дают однозначного ответа об эффективности данной профилактики. Разработка новых методов профилактики и лечения плацентарной недостаточности невозможна без клинико-морфологических сопоставлений, определения влияния применяемых препаратов на особенности строения плаценты.

Выполнение настоящей работы обусловлено недостаточным количеством исследований, посвященных применению антикоагулянтов с целью профилактики плацентарной недостаточности у пациенток группы высокого риска, в особенности влиянию данной терапии на морфологические характеристики плаценты.

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

Объем исследования и методический подход, использованные автором для формирования групп, представляются достаточными для получения достоверных результатов. В проспективное исследование были включены 120 пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе, разделенных на три группы в зависимости от начала применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ): 1 группа (n=40) – с прегравидарного этапа, 2 группа (n=40) с I триместра беременности, 3 группа (n=40) – со II или III триместра. На первом этапе исследования проведена клиническая оценка эффективности профилактики плацента-ассоциированных осложнений у пациенток группы высокого риска, оценена доля развития патологии течения беременности, родов и неонатального периода в зависимости от сроков

назначения НМГ. На втором этапе автор провела патоморфологическое исследование 56 последов пациенток, получавших НМГ с целью профилактики плацента-ассоциированных осложнений, разделенных на 3 группы в зависимости от срока назначения препаратов (группа 1 – с прегравидарного этапа; группа 2 – с I триместра, группа 3 – со II или III триместра). Исследование включало в себя макроскопическую оценку последов, гистологический анализ, компьютерную морфометрию с использованием программы ImageScope M, иммуногистохимическую оценку экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) в плацентарной ткани. На третьем этапе работы было проведено сравнения частоты встречаемости 4 полиморфизмов гена VEGF-A среди пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе (основная группа, n=40) и в контрольной группе (n=40).

Статистический анализ полученных данных проведен на высоком уровне с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.

Научная новизна и практическая ценность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций несомненна. Автором работы доказана эффективность профилактического назначения НМГ с целью снижения риска развития плацента-ассоциированных осложнений у пациенток группы высокого риска вне зависимости от наличия у них врожденной или приобретенной тромбофилии. В результате проведенного клинического исследования показано, что наиболее эффективно назначение НМГ с профилактической целью с прегравидарного этапа (не менее, чем за 1 цикл до наступления беременности). Данный метод профилактики позволяет достоверно снизить частоту развития задержки роста плода, преэклампсии, преждевременных родов, осложнений раннего неонатального периода в сравнении с более поздним назначением препаратов. Назначение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов с первого триместра беременности менее эффективно, но позволяет достоверно снизить частоту

развития тяжелых форм плацента-ассоциированных осложнений по сравнению с назначением препаратов со II или III триместра беременности. Назначение низкомолекулярных гепаринов со II или III триместра с целью профилактики плацентарной недостаточности малоэффективно.

В своем исследовании автор показала вероятное патогенетическое обоснование эффективности профилактического назначения антикоагулянтов пациенткам группы высокого риска. Выявлено, что назначение низкомолекулярных гепаринов с прегравидарного этапа или I триместра беременности ассоциировано с более высокой массой плаценты, высокой удельной площадью ворсин и сосудистой сети плацентарной ткани. Показано, что профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов с прегравидарного этапа или I триместра беременности приводит к более выраженной экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста в плацентарной ткани, что по мнению автора может обуславливать полученную гистологическую картину.

Сформулированы практические рекомендации по профилактическому назначению ИМГ пациенткам с плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе.

Автором разработана оригинальная методика компьютерной морфометрии плацентарной ткани.

Полученные результаты имеют существенное значение для науки и практической медицины.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертация изложена на 156 страницах печатного текста. Работа состоит из введения, трех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и 11 таблицами. Список литературы содержит 215 источников (65 отечественных и 150 зарубежных авторов).

Во введении диссертационной работы автор приводит сведения, подтверждающие актуальность проведенного исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературы, включает подробную оценку литературных источников последних лет, посвященных этиологии, патогенезу, возможным методам диагностики и профилактики плацентарной недостаточности и плацента-ассоциированных осложнений. При ознакомлении с содержанием данной главы можно убедиться в высоком уровне осведомленности автора по изучаемой проблеме.

Во второй главе автор приводит подробное описание материалов и методов исследования, клинической характеристики пациенток, дизайна исследования и его этапов.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Приведен подробный анализ течения беременности, родов и раннего неонатального периода наблюдаемых пациенток. Показана эффективность применения низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики плацентарной недостаточности и плацента-ассоциированных осложнений у пациенток группы высокого риска. Проведено тщательное сравнение перинатальных исходов в зависимости от срока назначения антикоагулянтов. Приведено обоснование назначения НМГ с прегравидарного этапа у пациенток группы высокого риска, как самого эффективного метода профилактики плацента-ассоциированных осложнений.

Автором проведено подробное патологоанатомическое исследование последов наблюдаемых пациенток, в результате которого выявлено патогенетическое обоснование применения НМГ с целью профилактики плацентарной недостаточности. Доказано, что раннее назначение профилактических доз НМГ (с прегравидарного этапа или I триместра беременности) приводит к большей массе плаценты, правильному формированию ворсинчатого дерева плаценты, высокой удельной площади ворсин, сосудов в плацентарной ткани, более выраженной экспрессии VEGF-A в синцитиотрофобласте и эндотелии сосудов

ворсии в сравнении с назначением со II или III триместра. Указанные различия в морфологических особенностях последов вероятно обуславливают различную клиническую эффективность профилактического назначения ИМГ в зависимости от срока.

В третьей главе приведены результаты генотипирования пациенток с плацентарной недостаточностью и физиологическим течением беременности по 4 полиморфизмам гена VEGF-A, в результате которого не было выявлено достоверных различий, что говорит о вторичном снижении данного фактора роста в плацентарной ткани при плацента-ассоциированных осложнениях.

Главы диссертации проиллюстрированы таблицами и рисунками, что способствует адекватному восприятию материала.

Диссертантом приведено обсуждение полученных результатов, сопоставление собственных наблюдений с литературными источниками последних лет. Проведено грамотное обобщение полученных данных, их структурирование и статистическая обработка, четкое обоснование основных научных положений диссертации.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации четко сформулированы, соответствуют полученным результатам, обоснованы и обладают новизной.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 5 — в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Лариной Екатерины Борисовны на тему: «Профилактика плацентарной недостаточности: клинко-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 для медицины задачи —

определение патогенетически обоснованного метода профилактики плацентарно-ассоциированных осложнений у пациенток группы высокого риска.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью отвечает требованиям 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор, Ларина Екатерина Борисовна, достоин присуждения искомой степени по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук

Профессор кафедры патологической анатомии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Волощук И.И.
«21» 01 2019г.

Подпись д.м.н. Волощук И.И. «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кандидат медицинских наук, доцент



Савченко J.M.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, тел: 8(499)252-21-04,
e-mail: gmaro@gmaro.ru