ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию И.А.Невзоровой «Клиническая значимость клеточных маркеров эндотелиальной дисфункции при отслойке хориона у женщин с ранними репродуктивными потерями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01-акушерство и гинекология

Актуальность проблемы не вызывает сомнения в силу того, что не только частота репродуктивных потерь, часть из которых генетически детерминирована и целесообразна из за природных механизмов естественного отбора, но и потеря обществом человеческого ресурса с непосредственным влиянием на уровень его интеллектуального потенциала и темпов развития, которые должны носить опережающий характер по отношению к нарастанию эпигенетических факторов окружающей среды. Поэтому любые исследования, направленные на предупреждение и снижения гравидарных потерь, носят чрезвычайно актуальный характер. Таким образом, определение предикторов глубинных нарушений гомеостазиса организма беременной, приводящих к ее прерыванию в ранних сроках является очень важной задачей современной медицины.

Поставленная **цель** по выявлению наиболее информативных маркеров дисфункции эндотелия, как универсального механизма прерывания беременности в ранних сроках у женщин с отслойкой хориона является одним их целесообразных направлений в решении медико-социальных проблем общества

Поставленные **задачи** в принципе отражают пути достижения цели и соответствуют ее актуальности. Исследование клеточных маркеров клеточной дисфункции при угрозе прерывания беременности в ранних сроках не конкретизирует один из путей достижения цели, который лежит в определении наиболее информативных показателей клеточной дисфункции. Прогностическая ценность клинико-лабораторных показателей и особенностей анамнеза, имея определенную практическую ценность, приобретают особую значимость только при учете наиболее информативных оценочных критериев эндотелиальной дисфункции. Решение третьей задачи, с определением количественного риска угрозы прерывания беременности, имеет чрезвычайно важное значение как для практической медицины, так и для ее фундаментального раздела, но только с учетом доказанной ее эффективности.

В разделе - **научная новизна** автор отражает функциональные особенности эндотелия сосудов, влияющие на состояние микроциркуляции маточно-трофобластического кровотока изменение которого является одним из элементов патогенеза самопроизвольного прерывания беременности в ранних ее сроках. Определены прогностически наиболее информативные маркеры эндотелиальной дисфункции, концентрация которых наиболее объективно отражает риск угрозы прерывания беременности. Разработана математическая модель количественного определения риска прерывания беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы подчеркивают фундаментальность полученных результатов, заключающуюся в более глубоком понимании механизмов развития беременности и ее прерывания на ранних сроках. Выявлены наиболее чувствительные и информативные оценочные критерии угрозы прерывания беременности, которые по степени диагностической ценности превышали ранее существующие, основанные на современных технологических возможностях. На

основании полученных результатов научного исследования разработана математическая модель количественного определения степени риска прерывания беременности, которая логически должна завершиться дифференцированным подходом к предупреждению этой патологии.

Результаты исследования широко внедрены на территории Сибирского Федерального округа, но, к сожалению, не подтверждены патентом, хотя явно носят охраноспособный характер.

Число выносимых на защиту положений даже превышает число поставленных задач. Поэтому, второе и четвертое положения по своему содержанию можно объединить, так как они имеют общецелевой характер.

Первое положение, выносимое на защиту, носит рутинный характер и не требует доказательств. Второе положение вполне оптимально отражает суть работы, ее результаты и их достоверность и значимость.

Апробация результатов работы проведена в ведущих центрах академической науки России: в Москве, Томске, Казани, Красноярске.

Число публикаций по результатам проделанной научной работы соответствует законодательным требованиям.

Объем и структура диссертации так же в основном соответствует требованиям ВАК, если не считать отсутствия раздела: « Заключение»

Материал и методы исследования

Дизайн исследований соответствует современным требованиям с использованием технологий соответствующих поставленной цели и задачам.

В тоже время обращают на себя внимание досадные неточности интерпретации сравниваемых групп. Так на странице 45 указывается на более частое проявление нейроциркуляторной дистонии в основной группе исследуемых, хотя эта частота составляла 6,7% против 10% в контрольной группе. На стр.48-49 указывается на одинаковое количество медицинских абортов в исследуемых группах, хотя их доля соответствовала 26,7% и 40%.

Методы исследования тромбофилических и коагулопатических состояний соответствовали мировым стандартам. Алгоритм проводимых комплексных исследований имел логическую целесообразность. Математические методы оценки полученных результатов были адекватны их количеству и качеству и соответствовали поставленной цели. В тоже время более объективная оценка степени достоверного различия групп сравнения с их признаками была бы показательно объективнее при конкретном показателе (Р) по каждому признаку, а не его уровню по отношению к критическому.

По результатам **собственных исследований** обращает на себя внимание отсутствие клинической значимости в прогнозировании и диагностике самопроизвольного прерывания беременности клинического анализа крови. В тоже время система гемостаза по результатам исследования имела специфические проявления с достоверным увеличением фибрин-мономерных комплексов (ФМК) на фоне достоверного снижения уровня AIII, указывающих на активацию системы гемостаза и ее свертывающей системы. Подтверждением объективности полученных результатов является и повышение адгезии тромбоцитов к коллагену, повышение фактора Виллебранта и снижение уровня тромбомодулина, обеспечивающего механизмпротивосвертывающей системы.

Таким образом, активация свертывающей системы крови на фоне достоверного снижения уровня растворимой эндотелиально-тромбоцитарной молекулы адгезии подтверждает дисфункцию эндотелия при СПБ в ранних ее сроках.

В главе обсуждение полученных результатов характеристика символьных значений является больше разделом главы: «Материалы и методы исследования».

Определение прогностического значения таких анамнестических данных как хронический эндометрит, бактериальный вагиноз и вагинит являются подтверждением общеизвестных литературных данных и еще раз подтверждают высокую степень значимости этих факторов в прогнозе прерывания беременности. Для практического акушерства, несомненно, огромное значение имеет выявленное автором значение определения локализации хориона в ранних сроках беременности, с достоверным увеличением частоты СПБ при локализации хориона в области внутреннего зева и по передней стенке матки.

При описании клинико-параклинического «портрета» исследуемых женщин и сравнение показателей анализа крови отмечаются некоторые неточности. Так, символ указывает на снижение уровня ФМК, а в описании говорится об его увеличении (стр.78, 81).

Из всех исследуемых оценочных критериях наибольшую диагностическую ценность показали уровень тромбомодулина и растворимой эндотелиально-тромбоцитарной молекулы адгезии. Патогенетическая разобщенность этих показателей вывела автора на целесообразный расчет степени риска СПБ ранних сроков с подробным описанием математической модели. Система расчета степени риска СПБ на основании параклинических показателей обладающих наибольшей чувствительностью имеет как теоретический так и практический интерес. Практическое подтверждение прогностического и диагностического значения определения степени риска СПБ с большей чувствительностью, чем ультразвуковые оценочные критерии является несомненным достижением представленных научных изысканий.

В тоже время, в обсуждении представленных результатов отсутствует описание других оценочных критериев или их аналогов по сравнению с предложенными автором.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают пути достижения цели.

Практические рекомендации представляют большой интерес, так как направлены на прогнозирование вынашивания беременности. В тоже время определение степени риска СПБ без рекомендаций профилактических мероприятий в зависимости от степени риска имеют как бы незавершенный характер.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

По теме работы опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а так же методические рекомендации: «Тромбофилические состояния и привычное невынашивание беременности: подходы к профилактике и терапии».

Заключение

Объем проведенных исследований, их методический уровень, научная и практическая значимость, позволяют сделать вывод, что диссертационная работа Невзоровой И.А. «Клиническая значимость клеточных маркеров эндотелиальной дисфункции при отслойке хориона у женщин с ранними репродуктивными потерями» является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение

одной из важных задач современной медицины и полностью соответствует требованиям п.7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 30 января 2002 г. № 74, с изменениями, внесенными в соответствии с постановлением Правительства РФ от 204 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

30 августа 2015г.

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии
ГБОУ ДПО ИГМАПО, д.м.н. Крамарский В.А.

Подпись Крамарского В.А.
ЗАВЕРЯЮ
Нач. отдела кадров

Сведения о лице, предоставившем отзыв на диссертацию Невзоровой Ирины Анатольевны «Клиническая значимость клеточных маркеров эндотелиальной дисфункции при отслойке хориона у женщин с ранними репродуктивными потерями»

Крамарский Владимир Александрович - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО « Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования» Минздрава РФ. Адрес: 662049, г.Иркутск, м/р Юбилейный,100. Тел: +7(3952)46-53-26. Сайт: www.http://mirnd.ru
e-mail: kramarskye@mail.ru