

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Зайнулиной Марины Сабировны
на диссертацию Фадеевой Татьяны Сергеевны :
«Новый подход к ведению беременности у женщин с недифференцированной
дисплазией соединительной ткани»,
представленную к защите на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология

Актуальность темы. В настоящее время дисплазия соединительной ткани (ДСТ) рассматривается как нарушение соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, которое приводит к расстройству гомеостаза на тканевом, органном, организменном уровнях с прогрессивным течением . Известно около 200 видов наследственной патологии, обусловленной нарушениями соединительной ткани. Их объединяют в две группы дисплазий — дифференцированные и недифференцированные соединительнотканые дисплазии . Первая группа включает в себя заболевания соединительной ткани, имеющие определенный тип наследования и четкую симптоматику (синдромы Марфана, Элерса — Данлоса и др.). Вторая группа включает в себя множество вариантов аномалий соединительной ткани без четко очерченной симптоматики и носит название «недифференцированный синдром дисплазии соединительной ткани» (НСДСТ). Вопрос диагностики и лечения НСДСТ в настоящее время является одним из актуальных в силу распространенности заболевания, трудности дифференциальной диагностики, а также особенностей течения отдельных клинических форм .

Современные исследования расширили представление о функциях соединительной ткани, из которых ведущей является интеграция в единое целое различных органов и тканей организма . Эта функция проявляется в процессах адаптации организма, которые обеспечиваются направленной миграцией клеток, транспортом биологически активных, питательных и

других веществ, перераспределением жидкостных потоков, изменением проницаемости биологических мембран. К функциям соединительной ткани относятся также морфогенетическая, трофическая (метаболическая), опорно-механическая (биомеханическая), защитная (барьерная), пластическая, таким образом, активный обмен между кровью и тканями, участие в регуляции обменных процессов за счет синтеза и секреции цитокинов, ферментов, простагландинов, двигательная способность организма, защита органов от повреждений, а также элементы иммунной защиты, синтез веществ с антимикробным действием зависят от состояния соединительной ткани.

Одним из основных видов волокон соединительной ткани являются коллагеновые волокна, которые состоят преимущественно из коллагена — фибриллярного белка, являющегося главным компонентом экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Одним из основных показателей метаболизма коллагена является содержание оксипролина. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируется с мочой. У больных с нарушенным метаболизмом соединительной ткани увеличивается экскреция оксипролина с мочой, увеличивается содержание его свободной фракции и уменьшается содержание связанной фракции. При этом выраженность биохимических изменений коррелируют с тяжестью патологического процесса.

Частота недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) составляет от 20 до 30% рождающего контингента женщин (Земцовский Э.В., 2008; Кадурина Т.И., 2000; Malfait F. et al., 2006). Проблема сочетания НДСТ и беременности содержит еще множество несогласованных вопросов: нет единого мнения по оценке клинических проявлений НДСТ у беременных, не всегда в достаточном объеме используются современные возможности лабораторно-диагностических методов исследования, таких, как оксипролин в сыворотке крови (Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б., 2001).

В настоящее время еще не сформировались системные представления о потребности беременных женщин с НДСТ в необходимых видах медико-социальной помощи и лечебно-диагностических услуг в период беременности и родов. Также остается открытым вопрос о необходимости разработки организационно-методологической базы по обследованию и лечению беременных с НДСТ и перинатальной профилактике патологии. Фактически отсутствуют системные медико-организационные мероприятия по осуществлению дородовой подготовки женщин с НДСТ в учреждениях родовспоможения.

Наиболее значимые результаты, полученные автором.

В связи с актуальностью исследования проблемы НДСТ и беременности, была сформулирована цель исследования Фадеевой Т.С. - улучшить перинатальные исходы у беременных, страдающих НДСТ, за счет оптимизации ведения беременности путем своевременного выявления групп риска и проведения у них профилактических мероприятий. Раскрытию этой цели были предназначены 5 грамотно сформулированных задач, включая разработку программы математического моделирования прогнозирования рисков патологии беременности и родов у женщин с НДСТ, а также мероприятия их профилактики.

Исследование состояло из нескольких этапов – на первом этапе проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ (основная группа) и у здоровых (контрольная группа).

На втором этапе и третьем этапах исследования проводилась оценка эффективности терапии препаратами магния и витамином D, для чего были сопоставлены подгруппы женщин в зависимости от принимаемых препаратов.

В качестве завершающего этапа работы были проведены математические расчеты для разработки компьютерной программы прогнозирования беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ.

К достоинствам исследования следует отнести тщательно проведенное ретроспективное исследование на большом клиническом материале, включившем 190 женщин с дисплазией и 420 женщин контрольной группы. Очень подробно исследована клиническая симптоматика, имеющаяся у беременных с неverified дисплазией соединительной ткани, отчетливо свидетельствующая о функциональных нарушениях со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, системы крови и о выраженных психосоматических нарушениях, что развивается на фоне множественных проявлений дисэмбриогенеза, таких, например, как, например, варикозная болезнь, являющаяся существенным фактором риска осложненного течения беременности. Эта оценка проведена по шкале M.G. Glesby (1989г) в модификации Мартынова А.И. и соавт. (1996г)

Действительно, у этого контингента пациенток автор выявила значимое увеличение как частоты невынашивания 1 и 2 триместров, так и частоты всех плаценто-ассоциированных осложнений, включая хроническую плацентарную недостаточность, задержку роста плода, ПОНРП, преэклампсию, а также угрозу преждевременных родов. Частота преждевременных родов у обследованных с неverified дисплазией соединительной ткани была в 2 раза выше, чем в популяции (свыше 15%), что определило во многом и прогноз для новорожденных при этой патологии. Кроме того, для родильниц с недифференцированной дисплазией характерны типичные осложнения, связанные с нарушением сократительной активности матки, такие, как гипотонические кровотечения, гематометра, анемия и эндометрит.

Интересен тот факт, что в научной литературе принято сравнивать течение и ведение беременности при недифференцированной дисплазией соединительной ткани и при verified аутоиммунных заболеваниях, например, СКВ. Так, в исследовании Кауфман и соавт 2021 года показано, что при недифференцированной дисплазии и СКВ малой активности процент преждевременных родов и преэклампсии сопоставим, а

частота синдрома задержки роста плода значимо ниже, чем при СКВ любой активности. Таким образом, можно предположить, что неverified дисплазия соединительной ткани оказывает менее выраженное влияние на процессы плацентации, нежели verified аутоиммунные заболевания. Однако исследование Фадеевой Т.С. показывает, что даже недифференцированная дисплазия соединительной ткани ассоциирована со всеми известными плаценто-ассоциированными осложнениями. Здесь представляется интересным механизм такого влияния, поскольку он может реализовываться через аутоиммунные антитела, взаимодействующие с синцитиотрофобластом, в частности, антифосфолипидные, а также через механизмы активации Т-клеточного иммунного ответа, активацию цитокинов и системы комплемента.

Заслуживает особого внимания факт тщательного анализа автором состояния новорожденных от матерей с недифференцированной дисплазией, заставляя еще с момента рождения подозревать таковую и у новорожденных, учитывая значимо более высокую частоту перинатальных поражений ЦНС, врожденных пороков сердца и других расстройств, включая кожно-геморрагический синдром. Интересен также и тот факт, что 50% новорожденных от матерей с недифференцированной дисплазией родились в состоянии асфиксии легкой степени тяжести, что было значимо выше, чем в контрольной группе. Не исключено, что за этим может стоять не только патологическое течение беременности, но и патология родового акта, такая, как аномалии сократительной деятельности матки, например, слабость родовой деятельности, выявленная в значимо более высоком проценте случаев.

Автором проведен выбор метода контроля проводимой терапии у беременных с недифференцированной дисплазией в пользу определения оксипролина в крови, хотя, как правило, определение степени повреждения коллагена включает как изучение содержания аминокислот в крови, так и экскрецию оксипролина и ГАГ с мочой.

Вместе с тем, выбор метода терапии представляется в высшей степени обоснованным. Во-первых, дефицит магния обладает серьезным влиянием на синтез коллагена и другие компоненты соединительной ткани. Во-вторых, за последние 100 лет в акушерской практике не было более мультифункционального лекарства, чем препараты магния, который с успехом может быть использован и для профилактики приступа судорог, и для снижения агрегационной активности тромбоцитов, этот препарат обладает дезагрегантным, диуретическим, противосудорожным, токолитическим и спазмолитическим эффектом, улучшает маточно-плацентарный кровоток. Так же обоснованно применение с лечебной целью витамина Д₃, являющегося универсальным регулятором всех метаболических процессов в организме, включая регуляцию экспрессии генов факторов, определяющих функционирование соединительной ткани.

В целом, несмотря на отсутствие генетических и иммунологических исследований, которые, несомненно, усилили бы теоретическую значимость работы, выполненное Фадеевой Т.С. отличается скрупулезностью сбора и анализа клинического материала, а также тщательно продуманной клинической алгоритмизацией.

Научная новизна исследования.

Впервые проведен комплексный анализ частоты диагностируемой недифференцированной дисплазии соединительной ткани (с клиническими проявлениями) у женщин репродуктивного возраста Тульского региона.

Впервые проведена комплексная оценка показателей обмена коллагена (оценка уровня оксипролина в крови) и уровня магния с последующим сопоставлением этих показателей с осложнениями беременности и родов, а также патогенетически обосновано применение магния у женщин, страдающих НДСТ, как для уменьшения симптоматики основного заболевания, так и для профилактики акушерских осложнений.

Впервые патогенетически обосновано применение витамина Д3 для профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с НДСТ.

Впервые разработана программа математического прогнозирования течения беременности и родов у женщин с НДСТ, позволяющая применить персонализированный алгоритм профилактики осложнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется грамотно сформулированной целью и задачами исследования, исходя из его актуальности, четкой методологией проведения исследования, заключенной в поэтапном проведении исследования, включая ретроспективный и проспективный этап, большим клиническим материалом, четким применением критериев включения, исключения и невключения в исследование, оптимальным набором диагностических методик, тщательным анализом клинического материала, грамотным применением параметрических и непараметрических методов статистического исследования, обширной апробацией результатов и широкими формами их внедрения в клиническую практику. Решающий личный вклад автора не вызывает сомнений.

Основные теоретические и практические результаты диссертации опубликованы в 60 печатных работах, включая 10 публикаций в изданиях, рекомендуемых Перечнем ВАК РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности: 14.00.01 – «Акушерство и гинекология». Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, пунктам 3 и 8.

Практическая значимость работы:

В связи со значимостью недифференцированной дисплазии соединительной ткани в структуре материнской и перинатальной заболеваемости, предложен алгоритм оценки фенотипических проявлений заболевания с выявлением наиболее значимых маркеров с последующим включением этих беременных в группу высокого риска как по акушерским, так и по перинатальным осложнениям.

Доказана взаимосвязь уровня оксипролина и магния в крови, а так же витамина Д3 с осложненным течением беременности и родов у женщин с НДСТ и патогенетически обосновано применение препаратов магния и вит Д на протяжении беременности для профилактики этих осложнений.

Разработана математическая модель с целью прогнозирования осложнений беременности и родов у женщин с НДСТ, а также оказания патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от характера и тяжести проявлений данной патологии.

Структура диссертации.

Диссертация изложена на 159 листах машинописного текста и включает введение, шесть глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 166 источников (136 отечественных и 30 зарубежных авторов), 5 приложений. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 39 таблицами.

Во введении отражены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, научно-практическая значимость, положения, выносимые на защиту, уровень и формы внедрения, апробация работы, публикации по теме диссертации, методология и методы исследования, соответствие паспорту научной специальности, личный вклад автора.

Глава 1 посвящена аналитическому обзору литературы по данной теме,.

Во второй главе полноценно отражены материалы и методы исследования.

Глава 3 содержит особенности фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных,

особенности течения беременности , родов и перинатальных исходов в сравнении с физиологическим течением беременности.

Глава 4 посвящена обсуждению содержания окипролина и магния у обследуемых женщин , в том числе с точки зрения эффективности этиопатогенетической терапии магнием у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

В главе 5 обсуждаются вопросы дефицита вит ДЗ у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и применение вит Д с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений , а Глава 6 посвящена математическому прогнозированию осложнений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не возникает. Вместе с тем, в порядке дискуссии хотелось бы обсудить с соискателем несколько вопросов.

1. Почему в качестве диагностического теста, свидетельствующего о нарушении метаболизма коллагена, избрано изолированное определение уровня окипролина в крови?
2. Не выявлена ли Вами связь высокой частоты геморрагического синдрома у обследуемых пациенток (42-44 %) с нарушением агрегационной активности тромбоцитов и (или) с ранее недиагностированной болезнью Виллебранда (по данным литературы и Вашим данным)?

Заключение.

Диссертационная работа Фадеевой Татьяны Сергеевны на тему: «Новый подход к ведению беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани», является законченной самостоятельной научно квалифицированной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи-прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Работа имеет научную новизну и

практическую значимость. Основные положения диссертации и выводы являются научно обоснованными.

Данная диссертационная работа соответствует критериями, установленным требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета», утверждённого приказом ректора от 31.01.2020 год № 00 94/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Фадеева Татьяна Сергеевна достойна искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

Отзыв составлен для предоставления в диссертационный совет ДСУ208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Официальный оппонент:

Зайнулина Марина Сабировна - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Санкт-Петербург «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф.Снегирева», главный врач,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый СанктПетербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, профессор кафедры;

191014, г.Санкт-Петербург, ул. Маяковского д.5, roddom@zdrav.spb.ru

доктор медицинских наук (14.01.01) профессор – Зайнулина М.С.

Дата: 03 ноября 2020

Подпись д.м.н., профессора
«ЗАВЕРЯЮ»

Зайнулиной Марины Сабировны

Заместитель главного врача
по кадровой работе

Е.М.Андреева

