

Отзыв

официального оппонента Захаренковой Татьяны Николаевны,
заведующего кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП УО
«Гомельский государственный медицинский университет», кандидата
медицинских наук, доцента на диссертацию Косцовой Любови
Владимировны «Преграavidарная подготовка женщин при невынашивании
беременности ранних сроков», представленную к защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология

Соответствие диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа ассистента кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Косцовой Любови Владимировны посвящена одной из самых ключевых проблем акушерства и гинекологии – невынашиванию беременности в аспекте преграavidарной подготовки к последующей беременности с целью минимизировать риски ее потери. По цели, содержанию, положениям, выносимым на защиту, объектам исследования (женщины с начавшимся самопроизвольным выкидышем и женщины с физиологическим течением беременности), предмету исследования, полученным научным и практическим результатам диссертация соответствует специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, отрасли – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Охрана репродуктивного здоровья женщины является одной из приоритетных задач здравоохранения. В связи с этим восстановление репродуктивной функции и укрепление здоровья женщины после невынашивания беременности ранних сроков, а также эффективная подготовка к последующей беременности, повышающая частоту благоприятных перинатальных исходов, остаются актуальными в настоящее время. Частота невынашивания беременности не имеет тенденции к снижению. Выкидышем заканчивается каждая пятая желанная беременность, до 75-80% которых происходит в первые 10 недель беременности. В современных условиях, когда увеличивается число не модифицируемых факторов риска ранних потерь, таких как более поздний возраст планирования первой беременности, наступление беременности в результате вспомогательных репродуктивных технологий, возрастает необходимость разработки эффективных программ преграavidарной подготовки для снижения риска потери первой беременности. Закономерным является факт нарастания вероятности невынашивания с каждой потерянной беременностью, когда частота выкидыша после трех потерь возрастает до 40-45%, а в возрасте 40 и более лет достигает 60-65%. Кроме того, невынашивание беременности является важной психо-социальной проблемой, когда на фоне нереализованного материнства у женщины возникает чувство вины, нарастает

тревожность и боязнь планировать следующую беременность. Появляются конфликты между супругами, нередко приводящие к распаду семьи.

Еще одним сложным для исследования аспектом невынашивания беременности является ее мультифакториальный характер и сложность патогенетических механизмов. И хотя большинство причин невынашивания хорошо изучены и выработаны принципы ведения таких женщин, у 20-40% женщин причина остается до конца неясной. Не прекращаются поиски прогностических маркеров для оценки риска ранних репродуктивных потерь. В литературе имеются убедительные данные в отношении важности системы цитокинов и врожденного иммунитета в успешном развитии беременности. Дисбаланс с преобладание провоспалительных цитокинов приводит с одной стороны к нарушению формирования трофобласта, а с другой - к запуску эндотелиальной дисфункции и увеличению коагуляционного потенциала крови, что в совокупности выступает механизмом ранних репродуктивных потерь. Кроме того, ряд таких патологических процессов приводит к нарушению функциональности эндометрия, в котором после самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности нередко развивается хроническое воспаление, обусловленное если не инфекционными факторами, то аутоиммунными. Поэтому изучение автором иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических и эндометриальных прогностических маркеров актуально с научной и практической позиции.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении невынашивания беременности, нерешенными остаются вопросы психологической реабилитации после потери беременности, отсутствует объективная оценка готовности организма к последующей беременности и не разработаны эффективные показатели в отношении риска репродуктивных потерь в первом триместре. Поэтому разработка автором диссертации комплексной программы прегравидарной подготовки с учетом особенностей психологического статуса, на основании оценки иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических и эндометриальных маркеров является своевременной и актуальной. Медицинская и социальная значимость проблемы невынашивания беременности, влияние ее на демографические показатели ставит выбранное соискателем направление научных исследований в ряд важнейших задач современной медицины, решение которой будет способствовать сохранению и укреплению репродуктивного и психического здоровья женщин, повышению рождаемости и укреплению демографической безопасности в Республике Беларусь.

Диссертационная работа выполнялась в рамках двух государственных научно-технических программ «Нарушение репродуктивного здоровья современной женщины: профилактика, ранняя диагностика и лечение» (№госрегистрации 20180538, сроки выполнения 2018-2022гг) и «Медицинская профилактика, ранняя диагностика и лечение заболеваний репродуктивной системы женщины» (сроки выполнения 2023-2027гг).

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных

исследований в Республике Беларусь, определенных Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», п. 2 (Здоровье матери и ребенка), что свидетельствует о несомненной актуальности проведенного исследования, представляет научный и практический интерес.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Новыми являются данные об особенностях системной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО α , фактора роста плаценты, фибронектина и гликоделина у пациентов с угрожающим прерыванием беременности, как маркеров неблагоприятного исхода данной беременности. Полученные результаты позволили патогенетически обосновать необходимость разработки новой программы реабилитации женщин после потери беременности и в аспекте прегравидарной подготовки к последующей беременности.

Впервые автором изучены изменения продукции ИЛ-6 и ФНО α , фибронектина и гликоделина в динамике после проведения прегравидарной подготовки, что позволило доказать эффективность предложенной диссертантом программы восстановления репродуктивного здоровья женщин, перенесших раннюю потерю беременности.

Научную новизну представляют данные об изменениях психоэмоционального состояния женщин с ранней потерей беременности, когда 69,4% пациентов переживают самообвинение и у 100% женщин наблюдается ситуативно обусловленная тревожность. Полученные данные позволили разработать и внедрить в комплекс прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе стратегию психологического вмешательства и сопровождения, для более полноценного и комплексного восстановления здоровья, принятия факта готовности к последующей беременности.

Предложенная диссертантом новая комплексная программа прегравидарной подготовки обладает доказанной эффективностью у женщин после ранней потери беременности и позволяет добиться в 63,3% случаев благоприятного завершения последующей беременности против 32,4% при общепринятом подходе.

Впервые в Республике Беларусь разработан и запатентован способ оценки риска репродуктивной потери у беременных в первом триместре, учитывающий возможности различных технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и преинатальной помощи, представляющий собой математическую модель с включением следующих предикторов: первая беременность, концентрация ИЛ-6, абсолютное количество лейкоцитов, относительное число моноцитов для определения на II технологическом уровне; уровни гликоделина и фибронектина, абсолютное количество уровень лейкоцитов, относительное число моноцитов и показатель СОЭ для

тестирования на III-IV технологических уровнях. Предложенные модели обладают чувствительностью 87,5% и 95,3% и специфичностью 83,3% и 90,0% и позволяют выделить категорию беременных с высоким риском самопроизвольного прерывания настоящей беременности в первом триместре для проведения комплекса лечебно-диагностических мероприятий.

Таким образом, степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям ВАК к диссертационной работе на соискание степени кандидата медицинских наук.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Косцовой Л.В. представляет собой научно-практическую работу, имеющую внутреннее единство и содержащую обобщенное изложение результатов исследований диссертанта.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Дизайн исследования выстроен логично и позволяет достичь поставленной в диссертации цели. Достоверность полученных диссертантом результатов не вызывает сомнения, так как научные положения и выводы работы основаны на результатах достаточного объема исследований, объектом которых явились 94 женщины в первом триместре беременности. Деление пациентов на группы и подгруппы исследования проведено корректно, в соответствии с поставленными задачами. Критерии отбора в основную группу, критерии исключения четкие и аргументированные. Группы пациентов для сравнительного анализа были сопоставимы. Для выполнения поставленных задач исследование выполнялось в три этапа.

Избранные методы исследования (клинические, лабораторные) современны, корректны, воспроизводимы и позволяют решить поставленные задачи. Для обработки полученных данных использованы достоверные и надежные статистические методы: вариационной статистики; параметрические и непараметрические методы сравнения; для определения риска развития потери беременности использовали построение математическую модель, основанную на построении уравнения бинарной регрессии с логит-функцией связи, что позволило оценить степень риска события; информационную значимость пороговых величин определяли при помощи ROC-анализа; эффективность прегравидарной подготовки оценивали с помощью определения частоты благоприятных исходов, относительной и абсолютной пользы, отношения шансов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, вытекают из материалов работы, соответствуют цели и задачам исследования.

Учитывая объем проведенных автором исследований, методический уровень работы, современные методы статистического анализа, позволившие корректно идентифицировать причинно-следственные связи и обосновать сделанные выводы, следует считать основные научные результаты и

практические рекомендации достоверными и обоснованными.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов и основных положений диссертации

Научная значимость полученных диссертантом результатов обусловлена существенным вкладом исследования в понимание патологических процессов, происходящих у пациентов с ранней потерей беременности в системе цитокинов, сосудисто-эндотелиальном звене, эндометрии. Научно доказана значимость определения системных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО α , фактора роста плаценты, фибронектина и гликоделина, а также оценки психического статуса у пациентов с прерыванием беременности, что позволило автору разработать и подтвердить эффективность новой программы прегравидарной подготовки к последующей беременности у женщин с ранним невынашиванием. Научно обосновано выделение групп риска неблагоприятного исхода беременности в первом ее триместре для дифференцированного подхода к дополнительному обследованию и комплексу мероприятий для сохранения беременности.

Подтверждением практической значимости диссертационного исследования являются разработка инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь: «Метод прегравидарной подготовки женщин после самопроизвольного аборта, погибшего плодного яйца и непузырного заноса на ранних сроках беременности в анамнезе» (регистрационный №028-0522 от 23.12.2022) и «Метод оценки риска развития погибшего плодного яйца и непузырного заноса у беременных в I триместре» (регистрационный №089-0722 от 24.11.2022, которые внедрены в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» и в практическое здравоохранение, что подтверждено 8 актами внедрения результатов исследования.

Экономическая значимость диссертации Косцовой Л.В. заключается в разработке комплексной программы прегравидарной подготовки, которая является фармакоэкономически целесообразной и социально рентабельной вследствие достижения суммарного годового экономического эффекта в размере 149 186,48 бел. руб., складывающегося из предотвращенных потерь в связи с недополученной продукцией и выплатой пособий по временной нетрудоспособности, предотвращенных затрат на: лечение случая неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, кровотечения; клинико-диагностическое обследование пациента с невынашиванием; прегравидарную подготовку после потери беременности; возможные методы вспомогательных технологий при бесплодии после невынашивания.

Социальная значимость работы определяется, тем что внедрение программы прегравидарной подготовки позволило увеличить частоту благоприятных перинатальных исходов, что глобально определяет социальное

благополучие семьи, приводит к повышению рождаемости и укреплению демографической безопасности в Республике Беларусь.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации соискателем опубликованы 24 печатные работы общим объемом 5,08 авторского листа, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п.19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 3,33 авторского листа, 10 статей и 8 тезисов в сборниках научных трудов и материалах международных и республиканских научно-практических конференций объемом 1,75 авторского листа.

Получен патент на изобретение.

Анализ представленных публикаций позволяет сделать вывод о том, что требования ВАК к опубликованности результатов диссертационного исследования выполнены полностью.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с «Инструкцией по оформлению диссертации и автореферата», утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь.

Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы, посвященной объекту наблюдения, методам исследования и лечения женщин, пяти глав с изложением собственных результатов исследований, заключения, списка использованных источников и приложений, 4 приложений. Библиографический список включает 221 использованный источник (на русском языке – 142, на иностранном языке – 79), список публикаций соискателя ученой степени – 24 работы. Полный объем диссертации составляет 127 страниц, компьютерного текста, включая 35 рисунков, 15 таблиц, 21 формулу и уравнение.

Автореферат содержит все элементы, предусмотренные инструкцией ВАК, а также соответствует рекомендуемому объему.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Косцова Любовь Владимировна является хорошо подготовленным клиницистом в области акушерства и гинекологии с глубоким знанием и пониманием вопросов невынашивания беременности, прегравидарной подготовки женщин после репродуктивных потерь. Диссертантом самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, изучена литература по теме диссертации, проведен отбор пациентов и организовано клиническое наблюдение, забор биологического материала и подготовка проб для лабораторных исследований, интерпретация результатов, сформирована электронная база данных. Совместно с научным руководителем выбрана тема диссертационного исследования, определены цель и задачи, сформулированы

положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. При помощи соавторов публикаций диссертант проводила ультразвуковое исследование, морфологическое исследование abortивного материала, психологическое консультирование, лечение пациентов. Соискатель хорошо владеет методами статистической обработки медицинских данных.

Объем и характер проведенных научных исследований с использованием современных методов, адекватная статистическая обработка и всесторонний анализ полученных данных, правильная их интерпретация, большой личный вклад диссертанта в проведенную работу, внедрение в практическое здравоохранение метода прегравидарной подготовки женщин после самопроизвольного аборта, погибшего плодного яйца и непузырного заноса на ранних сроках беременности в анамнезе и метода оценки риска развития погибшего плодного яйца и непузырного заноса у беременных в I триместре, достаточная опубликованность и апробация результатов исследования на республиканских и международных конференциях свидетельствуют о высокой научной квалификации ассистента кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Косцовой Любови Владимировны, которая по совокупности заслуг соответствует учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Замечания по диссертации

Экспертный анализ диссертационной работы позволил сделать некоторые замечания, которые носят больше рекомендательный характер и не снижают общее хорошее впечатление от работы:

1. В диссертации имеются текстовые дублирования информации, представленной на рисунках и в таблицах (рисунки 3,2-3,8, 4,1-4,7, таблица 3,1).
2. При описании методов исследования излишне подробно описана методика стандартного иммуноферментного анализа.
3. Автором использованы не корректные обороты: «тенденция к лимфоцитопении» при медиане относительного уровня лимфоцитов в основной группе 26%.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научную и практическую значимость работы.

Заключение

Диссертация Косцовой Любови Владимировны «Прегравидарная подготовка женщин при невынашивании беременности ранних сроков», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является самостоятельно выполненным завершенным научным исследованием, содержит новые научно обоснованные результаты, внедрение которых позволит повысить частоту благоприятных перинатальных исходов у женщин после репродуктивных потерь в первом триместре.

Диссертация выполнена самостоятельно, на высоком методическом и научном уровне, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Косцова Л.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, за новые научно обоснованные результаты, полученные на достаточном клиническом материале, включающие:

- определение достоверных маркеров неблагоприятного исхода настоящей беременности: уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО α , фактора роста плаценты, фибронектина и гликоделина у пациентов с угрозой прерывания беременности;
- установление изменений психоэмоционального состояния женщин с ранней потерей беременности, включающих ситуативно обусловленную тревожность у 100% пациентов и переживание идеи самообвинения у 69,4% пациентов, обоснование необходимости психологического сопровождения при подготовке к последующей беременности;
- разработку новой прегравидарной программы у женщин с невынашиванием беременности первого триместра и доказательство ее эффективности на основании полученных значимых относительных сдвигов продукции ИЛ-6 и ФНО α , фибронектина и гликоделина, снижения реактивной тревожности в динамике после проведения прегравидарной подготовки, внедрение которой позволило в 63,3% случаев получить благоприятное завершение последующей беременности против 32,4% при общепринятом подходе;
- разработку и внедрение способа оценки риска репродуктивной потери у беременных в первом триместре включающего следующие предикторы: первая беременность, концентрация ИЛ-6, абсолютное количество лейкоцитов, относительное число моноцитов для II технологического уровня; уровни гликоделина и фибронектина, абсолютное количество лейкоцитов, относительное число моноцитов и показатель СОЭ для III-IV технологических уровней, что позволяет с чувствительностью 87,5% и 95,3% и специфичностью 83,3% и 90,0%, соответственно уровням, выделить категорию беременных с высоким риском самопроизвольного прерывания настоящей беременности в первом триместре для проведения комплекса лечебно-диагностических мероприятий.

Официальный оппонент, кандидат медицинских наук,
доцент, заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии с курсом ФПКиП УО «Гомельский
государственный медицинский университет» *Захаренкова* – Т.Н. Захаренкова
11.12.2023

Подпись(и) _____
подтверждаю _____
директор по кадрам _____

