

УТВЕРЖДАЮ
Первый проректор
учреждения образования



«Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
Д.М.Н., профессор
_____ А.Н.Щупакова

12.2023

ОТЗЫВ О ДИССЕРТАЦИИ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» на диссертационную работу Косцовой Любови Владимировны «Преграavidарная подготовка женщин при невынашивании беременности ранних сроков» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология в совет по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Диссертационная работа выполнена на базе учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» под руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Гутиковой Л.В.

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы, утвержденных Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы»: пункту 2 - Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: здоровье матери и ребенка.

В соответствии с пунктом 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560, пп. 38, 44, 45 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.02.2005 №19, на основании решения совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» (далее – УО «БГМУ»), в соответствии с приказом ректора Витебского государственного орден Дружбы народов медицинского университета № 146-нир от 23.11.2023, 04.12.2023 проведено научное собрание по

обсуждению диссертации Косцовой Л.В. «Прегравидарная подготовка женщин при невынашивании беременности ранних сроков» (протокол №2 от 4.12.2023).

На научном собрании Косцовой Л.В. представлен доклад, содержащий основные результаты диссертационного исследования. Соискателю заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы.

В выступлении эксперта по диссертации, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Киселевой Натальи Ивановны, были изложены основные положения проекта отзыва оппонировавшей организации, в котором отражены следующие разделы.

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

Диссертация Косцовой Л. В. «Прегравидарная подготовка женщин при невынашивании беременности ранних сроков», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по теме, цели, задачам, методам исследования, содержанию и положениям, выносимым на защиту, соответствует специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Выбранный объект исследования – женщины с самопроизвольным выкидышем, которым не удалось сохранить беременность, и женщины с физиологическим течением беременности на сроках 6-12 недель гестации, соответствует паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, утвержденному приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 15 мая 2018 № 125 (область исследований п. III), отрасли науки – медицинские науки.

Предмет исследования – анамнестические и клинические данные, лабораторные показатели иммунологических маркеров воспалительной реакции (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли- α); маркер функциональной активности эндометрия – гликоделин; маркеры сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – фактор роста плаценты и фибронектин; морфологическое исследование abortивного материала; оценка психологической характеристики женщин и реактивной тревожности соответствует паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, утвержденному приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 15 мая 2018 № 125 (область исследований п. III) и отрасли науки – медицинские науки.

Всего обследованы 64 женщины с клинической картиной начавшегося самопроизвольного выкидыша, которым не удалось сохранить беременность

(основная группа) и 30 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа) на сроках гестации 6-12 недель. Исследование проведено в три этапа. На первом этапе всем беременным проводили определение в крови содержания иммунологических маркеров воспалительной реакции, маркера функциональной активности эндометрия; маркеров сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений, женщинам с невынашиванием беременности - морфологическое исследование abortивного материала, полученного путем вакуумной аспирации полости матки. На втором этапе проводили клиническую апробацию комплексной программы ведения женщин с однократной ранней репродуктивной потерей, включающей применение антибактериальной терапии после инструментального опорожнения полости матки и последующую прекоцепционную подготовку в течение 3 месяцев. При этом 34 пациентки проходили прегравидарную подготовку в общепринятом объеме (фолиевая кислота и йодид калия), 30 пациенток - разработанную комплексную программу прегравидарной подготовки с использованием фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина, витекса священного и современных форм амбулаторной психологической интервенции. На третьем этапе исследования проводили оценку эффективности разработанной программы прегравидарной подготовки путем количественной объективизации иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических и эндометриальных маркеров, уровня ситуативной тревожности по шкале STAI.

Для решения поставленных задач в работе были использованы современные иммунологические, биохимические, морфологические, статистические методы исследования, а также методы оценки экономической эффективности.

Соискателем установлены иммунологические особенности, эндотелиально-гемостазиологические нарушения, функциональная недостаточность эндометрия у женщин с клинической картиной начавшего самопроизвольного выкидыша, которым не удалось сохранить беременность. Обнаружены корреляционные связи между интерлейкином-6, фактором некроза опухоли-альфа и лимфоцитами, интерлейкином-6 и сегментоядерными клетками, фактором роста плаценты и гликоделином.

Соискателем на основании данных структурированного интервью и оценки уровней реактивной тревожности по шкале STAI доказано, что у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков имеет место ситуативно обусловленная тревожность, проявляющаяся сложностью восприятия репродуктивной потери и невозможностью адаптации в условиях возникших дестабилизирующих факторов.

Соискателем разработана и внедрена в клиническую практику комплексная программа прегравидарной подготовки женщин после однократной ранней репродуктивной потери, включающая применение

фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина, витекса священного, современных форм психологического консультирования и терапии (дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервно-мышечная релаксация, музыка- и арт-терапия), доказана ее клиническая и экономическая эффективность.

Соискателем с помощью уравнения логистической регрессии разработаны прогностические методы оценки риска развития ранней репродуктивной потери у беременных для лечебных учреждений II, III-IV уровней оказания акушерско-гинекологической помощи.

Таким образом, содержание диссертации соответствует заявленной специальности 14.01.01– акушерство и гинекология (п. III - область исследования паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 15 мая 2018 № 125) и отрасли науки – медицинские науки.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Диссертационное исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках двух государственных нацтехпрограмм: «Нарушение репродуктивного здоровья современной женщины: профилактика, ранняя диагностика и лечение» (№ государственной регистрации 20180538, сроки выполнения: 2018–2022); «Медицинская профилактика, ранняя диагностика и лечение заболеваний репродуктивной системы женщины» (сроки выполнения: 2023–2027).

Соискателем совместно с научным руководителем выбрана тема диссертации, определены цель, задачи и методы исследования, разработан дизайн исследования и критерии включения в него пациентов. Самостоятельно проведены патентно-информационный поиск, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, разработана первичная учетная документация, создана электронная база данных. Самостоятельно проведен отбор пациентов для исследования, клинический анализ историй и обменных карт, организовано клиническое наблюдение за пациентами сформированных групп, проведен забор биологического материала, выполнена подготовка проб для лабораторных исследований.

Статистическая обработка результатов исследований, оценка и интерпретация полученных результатов с применением компьютерных технологий выполнены автором самостоятельно. Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, сформулированы совместно с научным

руководителем. Публикации написаны лично автором, среди соавторов – научный руководитель, сотрудники кафедр ГрГМУ. Суммарное доленое участие соискателя в публикациях составляет до 85%.

Соискателем установлена роль иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических маркеров и показателя функциональной активности эндометрия в возникновении ранних репродуктивных потерь. Доказано, что у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков имеет место ситуативно обусловленная тревожность, проявляющаяся сложностью восприятия репродуктивной потери и невозможностью адаптации в условиях возникших дестабилизирующих факторов.

Разработана и внедрена в практическое здравоохранение комплексная программа прегравидарной подготовки женщин с однократной ранней репродуктивной потерей, оценена ее клиническая и экономическая эффективность.

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение прогностические методы определения вероятности развития репродуктивной потери в I триместре беременности, оценены их чувствительность, специфичность и точность.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присвоена искомая ученая степень

Полученные Косцовой Л.В. научные результаты и сформулированные на их основе положения, выносимые на защиту, являются убедительными и принципиально новыми, что подтверждается выступлениями с докладами на научно-практических конференциях и конгрессах в Республике Беларусь, странах ближнего зарубежья.

Развернутый сопоставительный анализ полученных результатов с ранее опубликованными научными данными показал новизну и оригинальность исследования:

установлены отрицательные корреляционные связи между иммунологическими показателями (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли) и лимфоцитами, положительные корреляционные связи между интерлейкином-6 и сегментоядерными клетками, фактором роста плаценты и гликоделином;

доказано, что у женщин после репродуктивной потери в I триместре беременности имеют место нарушения психологического статуса, среди которых преобладают идеи самообвинения (у 69,4% пациентов) и ситуативно обусловленная тревожность (у 100% женщин), а также отмечаются высокий (у 79,7% пациенток) и умеренный (у 20,3% пациенток) уровни реактивной

тревожности, что определяет необходимость своевременного психологического вмешательства и грамотного психологического сопровождения пациенток данной группы;

разработана комплексная программа прегравидарной подготовки женщин с однократной ранней репродуктивной потерей, включающая применение фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина, витекса священного, современных форм психологического консультирования и терапии (дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервно-мышечная релаксация, музыка- и арт-терапия), позволяющая нормализовать лабораторные показатели (снизить уровень интерлейкина-6 в 3,2 раза, фибронектина - в 1,1 раза, увеличить содержание гликоделина в 26,4 раза), уменьшить реактивную тревожность в 1,4 раза и повысить показатель наступления беременности, вынашивания и рождения живого доношенного ребенка в 1,96 раза относительно группы с общепринятым подходом к планированию беременности;

впервые оценена эффективность разработанной программы прегравидарной подготовки женщин после однократной ранней репродуктивной потери с позиции доказательной медицины (в 3,61 раза выше общепринятой программы) и определения суммарного годового экономического эффекта в размере 149 186,48 бел. руб.;

впервые разработаны прогностические модели раннего прерывания беременности с использованием уравнений логистической регрессии, основанных на оценке уровней интерлейкина-6, лейкоцитов, моноцитов, паритета беременности в лечебных учреждениях II уровня оказания акушерско-гинекологической помощи; оценке уровней гликоделина, фибронектина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, моноцитов в лечебных учреждениях III и IV уровней оказания акушерско-гинекологической помощи, обладающих высокой чувствительностью (87,5% и 95,31%), специфичностью (83,33% и 90%), точностью (86,17% и 93,62%).

На основании проведенных исследований соискателем получен Евразийский патент на изобретение «Способ оценки риска развития репродуктивной потери у беременных в I триместре» № 043444 от 25.05.2023.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены две инструкции по применению: «Метод оценки риска развития погибшего плодного яйца и непустого заноса у беременных в I триместре» № 089-0722 от 24.11.2022; «Метод прегравидарной подготовки женщин после самопроизвольного аборта, погибшего плодного яйца и непустого заноса на ранних сроках беременности в анамнезе» № 028-0522 от 23.12.2022.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс высших медицинских учреждений образования и в практическую деятельность

учреждений здравоохранения Республики Беларусь, что подтверждено 8 актами внедрения.

Экономический эффект от внедрения в практику разработанного метода прегравидарной подготовки обусловлен снижением стоимости оказанной медицинской помощи и величины ущерба, наносимого нарушениями репродуктивной функции, связанных с потерями и осложнениями беременности ранних сроков, отсутствием наступления повторной гестации. Суммарный годовой экономический эффект Использование разработанной программы прегравидарной подготовки составил 149 186,48 бел. руб.

Замечания по диссертации

При описании предмета исследования целесообразно было конкретно указать изучаемые показатели, за исключением общепринятых клинико-лабораторных исследований.

Имеет место не совсем корректное использование терминологии: таблица 3.2, гинекологическая патология – кесарево сечение и рубец на матке в анамнезе; стр. 82 - при ссылке на биохимические показатели в уравнении логистической регрессии представлены показатели, не имеющие к ним отношения (интерлейкин 6, количество лейкоцитов, моноцитов, первобеременные).

При отсутствии статистически значимых различий не следует делать заключение об изменении (увеличении или снижении) изучаемых показателей в группах сравнения: стр. 53, стр. 91 (показатель фактор некроза опухоли- α); стр. 55 (количество сегментоядерных нейтрофилов); стр. 57 (скорость оседания эритроцитов).

Вместе с тем, замечания не ставят под сомнение научно-методический уровень выполнения работы и не отражаются на ее общей положительной оценке.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация Косцовой Л.В. «Прегравидарная подготовка женщин при невынашивании беременности ранних сроков» является самостоятельно выполненной квалификационной работой, имеющей существенное значение для соответствующей отрасли знаний (14.01.01 – акушерство и гинекология), в которой содержится новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствующие о личном вкладе автора диссертации в науку (на основании оценки анамнестических, клинических

данных, иммунологических, эндотелиально-гемостазиологических, эндометриальных показателей, особенностей психологического статуса у женщин с клинической картиной начавшегося самопроизвольного выкидыша в I триместре гестации разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новый метод прегравидарной подготовки пациенток с невынашиванием беременности ранних сроков, включающий применение фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина, витекса священного, современных форм психологического консультирования и терапии (дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервномышечная релаксация, музыка- и арт-терапия), прогностические модели риска развития репродуктивной потери у беременных в I триместре гестации), что в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь к кандидатским диссертациям.

Результаты диссертационного исследования, полученные соискателем соответствуют перечню приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы, утвержденных Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы»: п.2 - Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: здоровье матери и ребенка, и являются принципиально новыми, что подтверждается выступлениями на международных конгрессах, съездах, научно-практических конференциях, ссылками на статьи в рецензируемых научных изданиях.

Доклад соискателя и уровень ответов на поставленные вопросы свидетельствуют о его научной зрелости, умении обосновывать выводы и положения, выносимые на защиту. Четко сформулированная цель и поставленные задачи исследования, комплексный характер проведенных исследований с применением современных статистических методов, анализ и корректная интерпретация представленных научных результатов, внедрение в практическое здравоохранение новых методов, разработанных на основе результатов диссертации, опубликованность в научных изданиях свидетельствуют о высокой научной квалификации Косцовой Л.В. и ее соответствии ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по практическому применению результатов диссертации

Соискателем даны обоснованные рекомендации по прегравидарной подготовке женщин после однократной ранней репродуктивной потери и прогнозированию риска возникновения прерывания беременности в первом триместре гестации.

Женщинам при планировании беременности после однократной ранней репродуктивной потери рекомендована прегравидарная подготовка с использованием фолиевой кислоты – 400 мкг/сут внутрь, йодида калия – 200 мкг/сут внутрь, витекса священного – 20 мг/сут внутрь в течение 3 месяцев, пентоксифиллина – 200 мг 3 раза в сутки внутрь 3 недели, проведением современных форм психологического консультирования и терапии (дыхательная гимнастика, аутотренинг, нервно-мышечная релаксация, музыка- и арт-терапия) психологами женских консультаций.

Для оценки степени риска возникновения ранней репродуктивной потери рекомендовано использовать уравнение логистической регрессии, основанное на оценке уровней интерлейкина-6, лейкоцитов, моноцитов и паритета беременности в условиях лечебных учреждений II уровня оказания акушерско-гинекологической помощи и на оценке уровней гликоделина, фибронектина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов и моноцитов в условиях лечебных учреждений III-IV уровней оказания акушерско-гинекологической помощи.

При установлении высокой вероятности развития репродуктивной потери у беременных в I триместре (значение линейного предиктора Z более -0,4519 для учреждений II уровня и Z более -0,3376 для учреждений III-IV уровней) необходимо проводить дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» от 19.02.2018 № 17

Имеется 8 актов о внедрении результатов диссертации в организациях здравоохранения и в учреждении образования.

Результаты проведенного Косцовой Л.В. исследования могут быть использованы при внесении дополнений и изменений в клинические протоколы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии.

Заключение

На основании вышеизложенных материалов можно сделать заключение о том, что диссертация Косцовой Любови Владимировны «Прегравидарная подготовка женщин при невынашивании беременности ранних сроков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, по актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов представляет собой самостоятельно выполненную завершенную квалификационную работу.

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, имеет прогнозируемый социально-экономический эффект, вносит существенный вклад в практическое здравоохранение и соответствует установленным требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология может быть присуждена Косцовой Любови Владимировны за совокупность научных результатов, включающих:

установление особенностей изменений показателей, характеризующих иммунологические, эндотелиально-гемостазиологические нарушения, функциональную активность эндометрия и психологический статус у женщин после потери беременности ранних сроков, что послужило основой для разработки патогенетического подхода к преконцепционной подготовке;

разработку и внедрение новой комплексной программы прегравидарной подготовки женщин после однократной ранней репродуктивной потери, включающей использование фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина, витекса священного и современных форм амбулаторной психологической интервенции, что позволило нормализовать иммунологические (снизить интерлейкина-6 в 3,2 раза) и биохимические (снизить фибронектин в 1,1 раза, увеличить гликоделин в 26,4 раза) показатели, улучшить психоэмоциональное состояние женщин (снизить реактивную тревожность в 1,4 раза) и увеличить частоту наступления беременности, вынашивания и рождения живого доношенного ребенка в 1,96 раза;

доказательство эффективности разработанной прегравидарной подготовки женщин после однократной ранней репродуктивной потери с позиции доказательной медицины (в 3,61 раза эффективнее общепринятой программы подготовки к беременности) и расчета фармакоэкономической целесообразности использования (суммарный годовой экономический эффект в размере 149 186,48 бел. руб.);

разработку и внедрение метода оценки риска развития репродуктивной потери у беременных в I триместре гестации, основанного на использовании уравнения логистической регрессии с оценкой показателей интерлейкина-6, лейкоцитов, моноцитов, паритета беременности в учреждениях здравоохранения II уровня оказания акушерско-гинекологической помощи и оценкой уровней гликоделина, фибронектина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, моноцитов в учреждениях здравоохранения III-IV уровней оказания акушерско-гинекологической помощи, позволяющего с высокой чувствительностью (87,5% и 95,31%

соответственно), специфичностью (83,33% и 90% соответственно) и точностью (86,17% и 93,62% соответственно) выделить группу высокого риска при значении линейного предиктора Z более $-0,4519$ или Z более $-0,3376$ соответственно.

Отзыв составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя и проекта отзыва, подготовленного экспертом, и обсужден на заседании научного собрания учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» 4 декабря 2023 (протокол № 2).

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва.

На заседании научного собрания присутствовало 28 человек, их них 7 докторов медицинских наук, 14 кандидатов медицинских наук, 3 кандидата биологических наук, 1 кандидат химических наук, 3 сотрудников без ученой степени. В голосовании приняли участие 25 человек, имеющие ученую степень. Научный руководитель диссертационной работы, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор Гутикова Л.В. не принимала участие в голосовании.

Итоги голосования: «за» – 25; «против» – нет; «воздержались» – нет.

Председатель научного собрания:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
учреждения образования
«Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор

Д.М. Семенов

Эксперт оппонирующей организации:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
учреждения образования
«Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор

Н.И. Киселева

Секретарь научного собрания:

доцент кафедры акушерства и гинекологии
учреждения образования
«Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кандидат медицинских наук, доцент

И.Н. Огризко

Личную подпись

Семенова Д.И., Киселевой Н.И., Огризко И.Н.

ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор по кадрам

Оч. Ид. 2023



М.М. Коробин