

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук

Бариновой Ирины Владимировны

на диссертацию Вороновой Ольги Владимировны «Морфогенез облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плацент беременных с преэклампсией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования О.В. Вороновой обусловлена несколькими факторами. Первый из них - отсутствие единой концепции патогенеза преэклампсии. Второй – неопределенность представления о структурных критериях облитерационной ангиопатии артериол ворсин, описание которой соответствует ангиоспазму с изменением эндотелия, гипертрофии мышечного слоя, стенозу и облитерации сосуда. Третий и последующие – неспецифичность этого феномена, обусловленного маточно-плацентарной ишемией, нарушением плацентарно-пуповинно-плодового кровотока, описанного при преэклампсии, артериальной гипертензии, активном или пассивном курении беременной. При этом в Международной классификации поражений плаценты (2014) в разделе плодных стромально-сосудистых поражений фигурируют лишь отложения фибрина в крупных фетоплацентарных сосудах, а термин «облитерационная ангиопатия» отсутствует, его заменяет «плодная мальперфузия, облитерация стволовых сосудов, фиброзно-мышечный склероз, тромботическая окклюзия, обструкция». В научной литературе крайне скудно представлены морфометрические характеристики облитерационной ангиопатии артериол ворсин, касающиеся гипертрофии мышечной стенки и суженного просвета артериол. Стоит отметить, что в проекте Клинических рекомендаций Российского общества патологоанатомов 2017 года в Правилах проведения патологоанатомических исследований плаценты обсуждается облитерационная ангиопатия: описана гипертрофия стенок и сужение просветов артериол с объективным критерием – толщина стенки артериолы на 30% превышает диаметр артериолы. Структурные изменения опорных ворсин и их крупных ответвлений при преэклампсии недостаточно отражены в

научной литературе. Также не разработаны клинико-морфологические критерии, которые позволили бы патологоанатомам определять степень тяжести поражения артериол ворсин, а клиницистам прогнозировать гипоксические осложнения у плода и новорожденного и проводить профилактические и лечебные мероприятия.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы О.В. Вороновой подтверждается достаточным объемом исследований – 130 плацент (30 – преэклампсия средней тяжести, 50 - тяжелая преэклампсия, 30 - тяжелая преэклампсия в сочетании с экстрагенитальной патологией, 20 – физиологическое течение беременности). Кроме расширенного макро- и микроскопического исследования всех структурных компонентов ворсинчатого дерева и межворсинчатого пространства применены методы морфометрии с определением площади ворсин всех типов (в каждом наблюдении по 10 опорных, 20 промежуточных ворсин и терминальные - в каждом пятом поле зрения); площади просвета и количество капилляров, артериол, венул; диаметры просветов венул и артериол; диаметры и площади артериол, включая толщину их стенки. Вычислялись процентное соотношение площади просвета сосудов разных типов и площади ворсин; степени облитерации артериол – расчет коэффициента облитерации, коэффициента элонгации венул и артериол. Иммуногистохимический метод применен для идентификации сосудистого компонента ворсин и определения его функционального состояния по уровням экспрессии CD34, VEGF-A и eNOS. Лабораторным методом исследования проводилось определение содержания эндотелиальной синтазы оксида азота в гомогенатах плацентарной ткани. Клинический метод исследования включал доплерометрическую регистрацию маточно-плацентарного кровотока у беременных исследуемых групп, до и после проводимого лечения в сроки 30–37 недель беременности. В исследовании применен метод клинико-

анатомического анализа - сопоставление коэффициента облитерации артериол ворсин с признаками пренатальной гипоксии плода и постнатальной гипоксии новорожденного. Адекватные методы статистического анализа позволили автору создать модель прогноза развития облитерационной ангиопатии при преэклампсии на протяжении беременности на основании доплерометрических данных, с прогнозом перинатальных гипоксических осложнений.

Научные положения и выводы диссертации аргументированы, достоверны и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования, наиболее важная часть из них обсуждена на 8 всероссийских конференциях, Европейском конгрессе по патологии. Результаты диссертационного исследования в полном объеме отражены в 17 печатных работах, 6 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ, 2 работы - в зарубежных научных изданиях (Scopus). Получены 2 патента на изобретение.

Новизна полученных научных положений, выводов и рекомендаций

Впервые проведен комплексный клинико-морфологический анализ сосудистого компонента ворсинчатого хориона при преэклампсии разной степени тяжести, включая морфологические, морфометрические, иммуногистохимические, доплерометрический и биохимические методы исследования.

Впервые представлена количественная характеристика сосудистого, артериального и венозного, и соединительнотканного компонентов ворсинчатого дерева плаценты при физиологическом течении беременности и преэклампсии различной степени тяжести.

Впервые выделены стадии облитерационного процесса и на этом основании разработаны диагностические критерии преэклампсии различной степени тяжести.

Впервые определены морфометрические показатели, характеризующие форму артериол опорных и промежуточных ворсин – коэффициенты элонгации и облитерации.

Впервые полученные морфометрические показатели сосудистой системы рожденной плаценты сопоставлены с внутриутробными доплерометрическими данными этого органа, на основании чего получена прогностическая модель облитерационной ангиопатии при преэклампсии беременной и гипоксических осложнений плода и новорожденного.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертация О.В. Вороновой является фундаментальным исследованием, которое вносит значимый вклад в решение ряда актуальных задач патологической анатомии, гистологии, акушерства и гинекологии, перинатологии. В диссертации на новом качественном уровне представлен морфогенез облитерационной ангиопатии при прогрессировании преэклампсии и ее значение в развитии осложнений раннего неонатального периода. Автор показал, что прогрессирующая гипертрофия мышечной оболочки артериол с нарастающим сужением просвета коррелирует с ростом доплерометрических показателей, формированием плацентарной недостаточности и развитием перинатальных ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы, требующих проведения незамедлительных лечебных мероприятий.

Полученные О.В. Вороновой результаты могут быть использованы патологоанатомами, специалистами ультразвуковой диагностики и акушерами-гинекологами для морфологической и клинической диагностики преэклампсии различной степени тяжести, прогнозирования и профилактики гипоксических состояний новорожденных, своевременно проводить адекватные лечебные мероприятия.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах судебной медицины, акушерства и гинекологии ФПО ФГБУ ВО РостГМУ Минздрава России, внедрены в деятельность Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», медицинских организаций Ростовской области.

Общая характеристика и оценка содержания диссертации

Диссертация О.В. Вороновой состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, трех глав результатов исследования, главы обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, содержащего 302 источника, в том числе – 133 зарубежных. Работа изложена на 196 страницах печатного текста, содержит 21 таблицу, 5 диаграмм, 1 схему и 75 рисунков.

Глава 3 результатов исследования посвящена морфологическим и морфометрическим особенностям сосудисто-стромального компонента плаценты при физиологической беременности и при преэклампсии различной степени тяжести. Достоинством этой главы является подробная характеристика ворсин с определением площади стромы, артериол, венул, капилляров, их просветов, соотношений площади сосуда и площади просвета, с гистохимическими особенностями стромы и сосудов (фиброзной, гладкомышечной ткани, мукополисахаридов, ретикулярного каркаса) и иммуногистохимическими характеристиками эндотелиального компонента, синцитиокапиллярных мембран, макрофагов ворсин.

Глава 4 результатов исследования посвящена морфометрическим параметрам структурных компонентов плаценты при преэклампсии разной степени тяжести. Достоинством этой главы является подробная и очень тщательная стереогистометрическая, морфометрическая характеристика плаценты, начиная с органомерических показателей плацентарного диска, частоты расстройств кровообращения, инволютивно-дистрофических, компенсаторных изменений. Автор установил в исследованных группах абсолютные микроморфометрические показатели стромального и сосудистого компонентов ворсинчатого дерева плаценты на разных уровнях, включая стволовые, промежуточные и терминальные ворсины, их артериолы, венулы и капилляры, а также представил расчетные микроморфометрические показатели – коэффициент элонгации и коэффициент облитерации сосудов.

Глава 5 представляет особый интерес, поскольку содержит результаты клинико-морфологических сопоставлений в системе мать-плацента-плод – коэффициента облитерации артериол с внутриутробными показателями доплерометрии рожденных плацент, синдромальными гипоксическими проявлениями у новорожденных, течением раннего неонатального периода, показателями продукции оксида азота нейтрофилами крови беременной и макрофагами ворсин плаценты при преэклампсии разной степени тяжести. Результатом клинико-морфологических сопоставлений явилось создание математической модели по прогнозированию структурных изменений артериол в плацентах при преэклампсии разной степени тяжести. Кроме того, созданы практические стратификационные карты для определения коэффициента облитерации артериол опорных ворсин плаценты по показателям доплерометрии - индексу резистентности артерии пуповины и систоло-диастолическому отношению в средней мозговой артерии, что позволяет графически, без проведения математических расчетов, определить величину коэффициента облитерации артериол опорных ворсин.

Полученные автором результаты позволили в Обсуждении представить преэклампсию разной степени тяжести как патологический процесс, который возможно прогнозировать на ранних этапах его развития. Прогностическая модель гипоксии плода и новорожденного создана на основании результатов диссертационного исследования О.В. Вороновой - особенностей морфогенеза облитерационной ангиопатии при преэклампсии, длительности последней, возраста беременной, доплерометрических показателей плаценты, содержания оксида азота в нейтрофилах беременной.

Представленные результаты и выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования, отражают все аспекты проведенного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Вороновой Ольги Владимировны «Морфогенез облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плацент беременных с

преэклампсией» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача установления этиологии и звеньев патогенеза облитерационной ангиопатии, определяющей степень капилляризации терминальных ворсин, снижение количества синцитио-капиллярных мембран в зависимости от тяжести преэклампсии, взаимосвязи с перинатальными гипоксическими осложнениями. Результаты исследования имеют важное научно-практическое значение для патологической анатомии, акушерства и гинекологии, перинатологии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Вороновой Ольги Владимировны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. – патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. - патологическая анатомия.

Руководитель патологоанатомического отделения
ГБУЗ МО «Московский областной
НИИ акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук
по специальности 14.03.02 (3.3.2.)
патологическая анатомия
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А
+7 (495) 621 97 00 email: barinova.irina.vladimirovna@gmail.com



И.В. Баринова

Подпись И.В. Бариновой
Ученый секретарь ГБУЗ МО
«Московский областной НИИ
акушерства и гинекологии»
д.м.н.

11.04.2023

заверяю



И.Г. Никольская