

## ОТЗЫВ

*официального оппонента о диссертационной работе Меликбежян Елены Олеговны «Взаимосвязь морфо-функциональных показателей гемостаза у новорожденных и их матерей при тромбо-геморрагических осложнениях», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология*

Одной из наиболее актуальных медико-социальных задач, особенно в связи с демографическими изменениями в нашей стране в последние годы, можно считать повышение рождаемости, снижение показателей перинатальной, младенческой смертности и предупреждение инвалидизации детей, а также проведение медицинских мероприятий, направленных на улучшение качественных характеристик здоровья детей, включая своевременную диагностику и профилактику развития болезней и патологических состояний, начиная с внутриутробного периода.

Одной из витальных систем, поддерживающих и регулирующих жизнедеятельность организма, является система гемостаза, состояние которой зависит от множества внешних и внутренних факторов. Общеизвестны гиперкоагуляционные и тромбофилические сдвиги гемостаза у беременных женщин, связанные с гиперэстрогенией, стимуляцией синтеза факторов свертывания и активацией тромбоцитов, и в основном имеющие адаптивный характер. Особенностью гемостаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни является относительная лабильность и склонность к более частому развитию разнонаправленных нарушений – как геморрагических, так и тромботических - по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Патофизиологические механизмы таких нарушений изучаются, но их сложность и многозвенность до сих пор не позволили различным исследователям получить однозначные данные. Практически мало раскрыта связь между

сдвигами гемостаза у беременных женщин и рожениц, с одной стороны, и новорожденных детей, с другой. В связи с этим, актуальность работы Елены Олеговны Меликбемян по определению взаимосвязей системы гемостаза у новорожденных и их матерей при тромбгеморрагических осложнениях беременности не вызывает сомнения.

Диссертация представлена на 143 страницах компьютерного текста, содержит 21 таблицу и 29 рисунков. Структура работы традиционна: она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 128 русскоязычных и 91 иностранный источник.

Во введении аргументируется актуальность избранной темы, приводится цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, выносимые на защиту положения, внедрение результатов и апробация диссертации. Цель работы состоит в установлении механизмов взаимосвязи гемостаза у новорожденных и их матерей при тромбгеморрагических осложнениях беременности. Конкретные аспекты исследования раскрыты в 6 задачах.

Обзор литературы, состоящий из четырех разделов, посвящен детальному анализу имеющихся литературных данных по рассматриваемой проблеме и содержит современную информацию об особенностях гемостаза у беременных женщин и рожениц как в норме, так и при патологии, о эволюции механизмов гемостаза у плодов и новорожденных, а также о принципах построения т.н. «нейронных сетей» и их возможном применении в медицине. Обзор изложен на 26 страницах, написан хорошим научным языком, с интересом читается и достаточно информативен.

Глава «Материалы и методы» содержит характеристику обследованного контингента и применявшихся методов. Автором получен большой

клинический материал: обследовано 108 женщин и 108 новорожденных в родильном отделении; группу контроля составила 31 небеременная здоровая женщина. Взятие и обработка капиллярной и венозной крови проводились с соблюдением правил преаналитического этапа. В работе применялись современные клиничко-лабораторные методы: автоматизированный подсчет кровяных элементов, определение активности тромбоцитов по их агрегации с различными индукторами, коагуляционные тесты, а также определение морфометрических характеристик тромбоцитов с использованием специализированного программно-аппаратного комплекса. Проведен адекватный статистический анализ полученных данных с использованием параметрических методов и вычислением прогностических показателей. Из замечаний можно отметить недостаточную определенность авторского понятия «тромбогеморрагические осложнения у женщин и новорожденных» (обычно под этим понимают ДВС-синдром) и, соответственно, критериев формирования групп 2Б и 3Б. Кроме того, несколько странно выглядят показатели «доли синего и красного цвета» и основанного на них «индекса омоложения» тромбоцитов», выражаемого в условных единицах; хотелось бы услышать дополнительные пояснения по поводу их обоснованности, объективности и признанности среди исследователей.

В главе 3 представлены результаты исследований морфофункциональных показателей гемостаза у новорожденных и их матерей при т.н. тромбо-геморрагических осложнениях беременности и родов. При физиологической беременности у женщин отмечалось умеренное возрастание свертывающего потенциала плазмы, что совершенно нормально и носит адаптационный характер. Прослеживалась также тенденция к дополнительному возрастанию количества тромбоцитов и параметров их активности на 1 сутки после родов, причем такой «пик первого дня» был более ярко выражен в группе женщин с клиникой расстройств гемостаза. Это логично, но напра-

шивается дополнительный вопрос о причинно-следственных связях обнаруженных сдвигов и так называемых тромбо-геморрагических осложнений у беременных.

Интересно отметить обнаруженное автором достоверное изменение морфометрических характеристик тромбоцитов у детей, рожденных от матерей с клиническими проявлениями тромбофилии, по сравнению со здоровыми новорожденными на 1 и 5 сутки после родов. На основании полученных данных, с использованием последовательного анализа Вальда, автор определил прогностические признаки, наиболее значимые для предварительного суждения о риске развития осложнений со стороны свертывающей системы крови у новорожденных и их матерей. Желательно уточнить, встречались ли в реальности прогнозируемые тромбогеморрагические осложнения, в частности, у новорожденных детей (по заголовку таблицы 10), или приведенные в ней прогностические коэффициенты в отношении риска ТГО у женщин в зависимости от параметров тромбоцитов их новорожденных детей носят чисто теоретический характер. Кроме того, хотелось бы знать принцип определения пороговых уровней показателей в таблицах 9 и 10 для последующего расчета коэффициентов прогноза.

Представляет несомненный интерес проведенное автором с применением метода искусственной нейронной сети определение многомерных корреляционных связей морфологических, количественных и функциональных параметров тромбоцитов, которое позволило установить влияние (по крайней мере, на уровне ассоциаций) состояния гемостаза матери на показатели тромбоцитов новорожденного. Многие из этих взаимосвязей пока трудно объяснить, но их наличие с несомненностью свидетельствует о возможности трансплацентарного переноса факторов, модулирующих активность тромбоцитарного ростка и самих тромбоцитов у матери и плода / новорожденного. Физиологическая и патофизиологическая роль и конкретные механизмы та-

кого переноса во многом непонятны, но можно надеяться, что их раскрытие и детальное изучение в дальнейшем даст толчок к разработке дополнительных методов диагностики и профилактики расстройств гемостаза у детей.

В заключительной главе диссертант подытоживает результаты исследований и обсуждает их с привлечением сведений из литературы. Нужно отметить глубину и обоснованность суждений автора, что свидетельствует о его компетентности в изучаемых вопросах.

Полученные автором данные, несомненно, представляют научный интерес и являются в значительной степени новыми. Научно-практическая значимость результатов исследований заключается, в первую очередь, в расширении и уточнении представлений о механизмах сдвигов в тромбоцитарном звене гемостаза при развитии тромбгеморрагической патологии у беременных женщин, что позволит более целенаправленно подходить к разработке профилактических и лечебных мероприятий.

Диссертационная работа в целом является завершенным исследованием, научные положения и выводы в котором достоверны и обоснованы. Работа изложена научным языком и оформлена согласно современным требованиям, встречаются лишь единичные стилистические неточности. Шесть выводов вытекают из сути работы и соответствуют задачам исследования. Автореферат отражает все основные положения работы. Полученные данные освещены в 11 публикациях, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК, и доложены на конференциях различного уровня; результаты внедрены в учебный процесс и работу клинической лаборатории.

На фоне общей положительной оценки диссертационной работы, при детальном знакомстве с ней возникли некоторые вопросы, в основном уточняющего и дискуссионного характера:

1. Какую дополнительную информацию дает определявшийся у беременных показатель АВР по сравнению с АЧТВ? С какой целью автор приводит в таблицах показатель протромбинового времени (ПВ) наряду с индексом (ПТИ), и чем можно объяснить разную степень изменения ПВ и ПТИ при развитии беременности (табл. 1)?
2. Каковы общие тенденции изменений плазменного звена гемостаза у новорожденных в первые дни после родов, соответствуют ли они сдвигам тромбоцитарного звена? Наблюдались ли дети в дальнейшем?
3. Проводилось ли определение генетических полиморфизмов в системе гемостаза у матерей и новорожденных? Могли ли генетические сдвиги быть одной из основных причин тромбогеморрагических осложнений?

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Диссертация Елены Олеговны Меликбекян «Взаимосвязь морфо-функциональных показателей гемостаза у новорожденных и их матерей при тромбо-геморрагических осложнениях», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по определению патофизиологических механизмов взаимосвязи изменений системы гемостаза у новорожденных и их матерей при тромбогеморрагических осложнениях беременности, что имеет существенное значение для медицинской науки, в частности, для патологической физиологии.

Диссертация Е.О. Меликбекян соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Меликбекян Елена Олеговна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ –

заведующий кафедрой лабораторной диагностики

Института последипломного образования ГБОУ

ВПО «Башкирский государственный медицинский

университет» Минздрава России, доктор

медицинских наук, профессор

Гильманов Александр Жанович

450000, Российская Федерация, Республика Башкортостан, город Уфа,  
ул. Ленина, 3.

E-mail: [alex\\_gilm@mail.ru](mailto:alex_gilm@mail.ru).

Телефон: +7 347 2727348.

20.03.2015 г.

