

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей отделом акушерства и гинекологии
федерального государственного бюджетного учреждения
«Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктора медицинских наук Пановой Ирины Александровны по
диссертации Рябовой Светланы Александровны на тему: «Прогностическая и
диагностическая значимость методов оценки состояния плода при
плацентарной недостаточности», представленной на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук,
по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

1. Актуальность выполненного исследования

Тема исследования, бесспорно, имеет важное научно-практическое значение, поскольку наблюдается значительный рост заболеваемости новорожденных, обусловленный патологией фетоплацентарной системы. До настоящего времени, несмотря на пристальное внимание к данной проблеме многих научно-педагогических школ, остается вопрос информативности существующих методов прогнозирования и ранней диагностики патологии фетоплацентарной системы.

Диссертационное исследование посвящено оптимизации методов прогнозирования и ранней диагностики патологии плода, ассоциированной с плацентарной недостаточностью, для выбора адекватной акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов. Автор поставил перед собой сложные задачи по выявлению патогенетических механизмов формирования хронической гипоксии и задержки роста плода и разработке новых высокоинформативных подходов к этапному прогнозированию фетальной патологии, оценке уровня адаптационно-компенсаторных возможностей внутриутробного пациента как важного критерия при выборе акушерской тактики по методу и сроку родоразрешения.

Существующие до настоящего времени методы оценки состояния плода основаны либо на единичных параметрах, либо, предложенные много лет назад диагностические шкалы, требуют критического пересмотра. В отношении прогнозирования уже сформировалось мнение, что делать ставку

на отдельные биомаркеры в качестве предикторов малоперспективно. Для результативного прогнозирования требуется выявление ведущих патогенетических механизмов с комплексной количественной объективизацией в виде критических значений в I и II триместрах беременности.

Автор исследования предлагает оригинальный концептуальный подход к решению существующей проблемы путём обоснования формирования патологии плода при плацентарной недостаточности как единого клинико-патогенетического варианта с разработкой обоснованных методов этапного прогнозирования и ранней диагностики задержки роста и хронической гипоксии.

Таким образом, учитывая не только медицинскую, но и социальную значимость решаемой проблемы, работа является актуальной в научном плане и своевременной для практического здравоохранения.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна исследования состоит в том, что диссертантом впервые доказана общность механизмов развития хронической гипоксии и задержки роста плода.

На основании изучения хронобиологических особенностей суточного ритмостаза плода предложен способ ранней диагностики хронической гипоксии.

Впервые на основе многомерного анализа с применением логистической регрессии и дискриминантного анализа разработаны модели оценки вероятности развития фетальной патологии в I и во II триместрах гестации, оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода в III триместре в качестве дополнительного критерия стандартизации результатов обследования при выборе акушерской тактики.

Сделанные научные заключения, на основе антенатального этапа обследования, подтверждены особенностями состояния плода после

рождения, рецепторным статусом лимфоцитов пуповинной крови с оценкой баланса анти- и проапоптотических факторов.

Приоритет разработанных методов подтверждён 3 патентами РФ на изобретения, 2 рационализаторскими предложениями, свидетельством Роспатента на программу для ЭВМ.

Достоверность научных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала (180 беременных), наличием репрезентативной выборки обследованных, длительностью периода наблюдения, современными методами исследования, адекватно подобранной статистической и математической обработкой результатов.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Поставленные диссертантом цель и задачи исследования полностью решены. Степень обоснованности научных положений, их достоверность и новизна подтверждаются результатами проведенных исследований, выводами и практическими рекомендациями. Высокий методический уровень исследования позволяет считать итоги работы Рябовой Светланы Александровны аргументированными и достоверными.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Предложенная научно обоснованная программа ведения и родоразрешения беременных группы высокого риска декомпенсации плацентарной недостаточности оптимизирует перинатальные исходы за счёт многокомпонентного подхода к оценке фетоплацентарного комплекса.

Практический взгляд на состояние «внутриутробного пациента» при хронической плацентарной недостаточности с позиции единого клинико-патогенетического варианта фетальной патологии, при ведущей роли хронической гипоксии, позволяет повысить качество оказания медицинской помощи беременным женщинам и новорождённым, так как предусматривает

выявление внутриутробного страдания высокочувствительными методами. Разработанная модель оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода дополняет существующие подходы к выбору акушерской тактики.

Полученные автором результаты можно применять в практической деятельности родовспомогательных учреждений, внедрять в учебный процесс ВУЗов в качестве информационно-образовательной программы. Материалы исследования могут быть использованы при проведении семинарских занятий и чтении лекции студентам, ординаторам и специалистам со средним и высшим медицинским образованием по соответствующим разделам акушерства.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 131 отечественных и 69 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 27 рисунками, клиническим примером.

Введение написано лаконично, логично убеждая в необходимости данного научного исследования. Цель исследования имеет четкую формулировку. В соответствии с поставленной целью определены 6 задач, призванных полностью раскрыть тему диссертации.

В **I главе** «Обзор литературы» приводятся дискуссионные аспекты диагностической значимости методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности, раскрываются биоритмологические особенности функционального состояния системы «мать-плод», приводятся эпидемиологические данные по частоте реализации патологии плода при плацентарной недостаточности. Интересно и глубоко представлены данные о патогенезе хронической гипоксии и задержки роста плода. Глава читается с большим интересом, написана в хорошем литературном стиле.

В разделе «Материалы и методы исследования» (**II глава**) представлены этапы проведенного исследования, показан дизайн исследования, дана медико-социальная и клиническая характеристика групп сравнения. Подробно изложены сведения о методах исследования – ультразвуковых, иммунологических, биохимических, морфологических. Все методы исследования современные, стандартизованы, имеют высокую чувствительность. Особенностью работы является многообразие и адекватность статистической и математической обработки данных. В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, логистической регрессии, ROC-анализа, дискриминации, доказательной медицины. Данная глава дает полное представление о методологии проведенного исследования.

В **III главе** «Результаты собственных исследований» на основе детального анализа результатов клинических и лабораторно-инструментальных сопоставлений частоты реализации хронической гипоксии при задержке роста и нормальном развитии плода доказана высокая частота сочетания внутриутробной гипоксии с задержкой роста плода II и III степени в 100%, с задержкой роста плода I степени - в 80%. Исследование основных механизмов на доклинической стадии и в период клинической реализации фетальной патологии, таких как, эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция и плацентарный ангиогенез, апоптоз и провоспалительный статус, нарушения децидуализации, плацентарного энергообеспечения и эндокринной функции, гестационной иммуномодуляции и проницаемости плацентарной мембраны, показало однонаправленность количественных значений маркеров, отсутствие статистически значимых различий между подгруппами с «сочетанием задержки роста плода с хронической гипоксией» и «изолированными клиническими вариантами». По мнению автора, патологию плода при хронической плацентарной недостаточности следует рассматривать как единый клинко-патогенетический вариант с ведущей ролью хронической

гипоксии, что диктует необходимость разработки способов ранней диагностики хронической гипоксии плода и обосновывает возможность оценивать риск реализации фетальной патологии в группе беременных высокого перинатального риска.

Оригинальность предложенного автором способа ранней диагностики хронической гипоксии плода заключается в учёте особенностей циркадианного ритма плода с выделением акрофазы и батифазы функциональных показателей. Диссертантом в периоды максимальных и минимальных значений индексов сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии плода проводится проба с максимальным апноэ беременной. В случае снижения индексов констатируют нормальное состояние плода. Повышение индексов резистентности свидетельствует о парадоксальной реакции средней мозговой артерии на апноэ в виде спазма, что свидетельствует о начальных признаках хронической гипоксии плода.

Существенную часть собственных результатов исследования занимает этапный анализ лабораторно-инструментальных показателей I и II триместров для выбора оптимального прогностического комплекса, разработке предикторного индекса и стандартизации выделенных предикторов в моделях логистической регрессии. Наиболее прогностически значимыми для I триместра оказались пульсационный индекс в маточных артериях в сочетании с фетальным гемоглобином, ассоциированным с беременностью протеином-А плазмы и фактором роста плаценты. Для II триместра прогностическое значение имеют маркеры плацентарной проницаемости: фетальный гемоглобин, плацентарный альфа-1-микроглобулин, фактор роста плаценты и лимфоциты с фенотипом CD95+. Материалы по разработке диагностических комплексов прошли серьезную проверку, заключающуюся в поэтапной математической обработке с выделением тех параметров, которые соответствуют высокой статистической значимости.

В практическом акушерстве большинство неблагоприятных

перинатальных исходов связано с недооценкой адаптационно-компенсаторных возможностей плода, а по-сути, отсутствием объективных критериев их оценки. Автор успешно попытался стандартизировать наиболее информативные параметры, характеризующие состояние плода в III триместре гестации. В итоге, данные, характеризующие уровень фетальной адаптации в антенатальном периоде, представлены в виде трех дискриминантных функций для расчета результирующей составляющей. В результате делается заключение об уровне компенсаторно-приспособительных процессов у плода: «сохранен», «снижен», «резко снижен». Оценка уровня адаптационных возможностей плода стандартизирует проведенные ультразвуковые и лабораторные методы обследования фетоплацентарного комплекса у беременной с плацентарной недостаточностью и служит дополнительным критерием при выборе акушерской тактики.

Достаточно убедительными данными, подтверждающими общие механизмы формирования патологии плода при хронической плацентарной недостаточности, являются сведения о балансе про- и антиапоптотических факторов в пуповинной крови. Увеличение факторов апоптоза и воспаления, снижение антиапоптотических и пролиферативных компонентов подтверждают единство патогенетических механизмов формирования патологии плода при плацентарной недостаточности. Отсутствие различий между клинически изолированной патологией плода и сочетанием задержки роста и хронической гипоксии подтверждает сделанный автором научный вывод.

В **заключении** проводится обсуждение всех полученных результатов в сопоставлении с данными других авторов. Выделяются положительные, наиболее убедительные стороны полученного фактического материала. Украшением раздела является комплексная программа этапного ведения беременных высокого перинатального риска, связанного с хронической плацентарной недостаточностью, обобщающая результаты полученные на

всех этапах исследования. Для практического здравоохранения важно то, что, применяя разработанную программу для ЭВМ, можно систематизировать результаты обследования и получить логические заключения для выработки врачебной тактики.

Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведенного лично автором. Они вытекают из поставленных задач и, несомненно, имеют важное научно-практическое значение.

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получено 3 патента РФ на изобретение, 2 рационализаторских предложения, разработана программа для ЭВМ.

Данные диссертации используются в практической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 1», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника №13», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника №15», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко», а также в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные автором результаты можно использовать в практической работе врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, отделений патологии беременности, а также внедрять в учебный процесс ВУЗов в качестве информационно-образовательной программы.

Замечаний по работе нет. Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту несколько вопросов:

1. Ваше отношение к профилактике и лечению плацентарной недостаточности? Применяли ли Вы какие либо профилактические мероприятия у обследованных пациенток и считаете ли Вы существующие методы эффективными в отношении снижения частоты реализации тяжелых форм?
2. Насколько доступны для практического здравоохранения предложенные Вами методы прогнозирования и ранней диагностики патологии плода при хронической плацентарной недостаточности?

Эти вопросы не касаются основных положений, многосторонне изложенных и проанализированных в диссертации, а вызваны теоретическим и практическим интересом и не снижают высокой положительной оценки работы.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует её содержанию, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Рябовой Светланы Александровны на тему: «Прогностическая и диагностическая значимость методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по

оптимизации прогнозирования и ранней диагностики патологии плода, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертационная работа Рябовой Светланы Александровны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Заведующая отделом
акушерства и гинекологии
федерального государственного
бюджетного учреждения
«Ивановский научно-
исследовательский институт
материнства и детства
имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

153045, г. Иваново, ул. Победы, 20,
Тел. 8(4932) 351846, e-mail: ia_panova@mail.ru

доктор медицинских наук
14.01.01 – Акушерство и гинекология

Панова Ирина Александровна

