

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры акушерства и гинекологии №1 Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Замалеевой Розалии Семеновны 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

Актуальность выполненного исследования

Актуальность диссертационного исследования несомненна, так как оно посвящено одной из центральных проблем акушерства и перинатологии – прогнозированию и своевременной диагностике плацентарной недостаточности для выделения групп беременных высокого перинатального риска, проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий. Известно, что дети, рожденные от матерей с плацентарной недостаточностью чаще имеют малые мозговые дисфункции, церебральные параличи, двигательные нарушения, плохие когнитивные способности. Внутриутробное нарушение развития плода вследствие перенесенной плацентарной недостаточности, может оставить негативный “след” на всю жизнь. Отсутствие высокоинформативных методов прогнозирования, диагностики патологии плода и эффективных превентивных мероприятий приводит к высокой перинатальной заболеваемости, обусловленной патологией плаценты. Вышеизложенное определяет своевременность и актуальность диссертационной работы Рябовой Светланы Александровны, в которой решается важная научно-практическая задача по оптимизации методов прогнозирования и ранней диагностики патологии плода при хронической плацентарной недостаточности.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Наиболее значимым аспектом научной новизны исследования является то, что автором в результате комплексного обследования беременных высокого риска декомпенсации плацентарной недостаточности доказана общность механизмов развития хронической гипоксии и задержки роста плода. Показано, что у данной группы женщин патология плода в виде сочетания хронической гипоксии и задержки роста формируется как единый клинико-патогенетический вариант, при этом внутриутробная гипоксия в развитии фетальной патологии играет ключевую патогенетическую роль.

Разработанная диссертантом хрономедицинская «норма беременности» и её отклонения при патологии плода, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью, позволили предложить новый способ своевременной диагностики хронической гипоксии плода с учётом его суточного биоритмостаза.

Впервые, в отношении нарушенного состояния плода при недостаточности фетоплацентарного комплекса, проведена оценка прогностической и диагностической значимости методов, характеризующих ведущие патогенетические механизмы формирования данной патологии.

Доказана высокая прогностическая точность, в отношении реализации хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода, разработанного предикторного индекса, отражающего совокупность процессов альтерации, повышенной проницаемости плацентарной мембраны, плацентарного ангиогенеза.

Впервые показаны особенности рецепторного аппарата лимфоцитов пуповинной крови при патологии плода, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью. Доказано нарушение баланса анти- и проапоптотических факторов, подтверждающего общность механизмов формирования фетальной патологии на антенатальном этапе.

Разработаны оригинальные модели для прогнозирования фетальной патологии, ассоциированной плацентарной недостаточностью, и оценки уровня

адаптационно-компенсаторных возможностей плода в I, II, III триместрах.

Полученные данные позволили уточнить патогенез нарушенного развития плода, вследствие плацентарных нарушений, и научно обосновать комплексную программу этапного ведения беременных группы высокого риска по структурно-функциональным нарушениям в эмбрио(фето)плацентарной системе.

Достоверность полученных данных обоснована достаточным объемом клинического, лабораторно-инструментального материала, методологически правильным подходом к планированию и выполнению многопланового исследования, адекватно проведенной статистической и математической обработкой данных в соответствии с положениями клинической эпидемиологии и не вызывает никаких сомнений. Статистическая обработка материала проводилась с применением параметрических и непараметрических методов и правильным выбором статистических величин.

Количество наблюдений в сравниваемых группах является достаточным для получения статистически значимых результатов. Обсуждение результатов исследования выполнено объективно с высоким уровнем достоверности ($p < 0,05$).

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

Задачи исследования сформированы в соответствии с целью работы. С точки зрения статистики, работа Рябовой С.А. выполнена на репрезентативных и достаточных по численности клинических выборках пациенток. Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам и имеют научное подтверждение. Выводы вытекают из результатов проведенного исследования обоснованны, отражают весь спектр поставленных задач и свидетельствуют о том, что автор достиг поставленной цели. На основе полученных данных полностью раскрыты положения, выносимые на защиту.

Кроме того, итоги выполненной работы значительно дополняют данные

научных исследований последних лет. Четкое соблюдение плана выполнения исследования, применение метода математического планирования объема клинического материала, использование современных и информативных лабораторно-инструментальных методов, адекватность выбора математической обработки полученных данных позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными.

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

Достоинством работы Рябовой Светланы Александровны является ее важное научно – практическое значение. Результаты диссертационной работы углубляют и обогащают современные представления о механизмах формирования патологии плода при хронической плацентарной недостаточности, дают возможность использования полученных данных для обоснованного высокоинформативного прогнозирования и ранней диагностики хронической гипоксии и задержке роста плода.

Данные о высокой частоте сочетания задержки роста и хронической гипоксии плода (93%) позволили поставить и реализовать задачу по разработке нового метода ранней диагностики хронической гипоксии плода. Включение в комплекс обследования беременных с задержкой роста плода диагностического теста определения индексов сосудистой резистентности в средней мозговой артерии плода на фоне апноэ беременной с учётом фетального биоритма оказалось диагностически значимым: чувствительность метода составила 94%, специфичность – 93%. Метод запатентован и зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации.

Предложенные предикторный индекс и математические модели прогнозирования и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента» у беременных группы высокого риска по морфофункциональным нарушениям в фетоплацентарной системе позволяют

достоверно оценить риск развития хронической гипоксии плода и/или задержки его роста, и обосновывают своевременное применение превентивных мероприятий.

Разработанная модель оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода при плацентарной недостаточности дополняет существующие подходы к выбору акушерской тактики по срокам и методу родоразрешения беременных высокого перинатального риска. Полученные данные по содержанию анти- и проапоптотических, провоспалительных факторов в пуповинной крови свидетельствуют о необходимости тщательного выбора адекватной акушерской тактики при тяжёлых формах плацентарной недостаточности с преобладанием в качестве метода выбора операции кесарева сечения.

Кроме того, практическая значимость работы заключается в создании компьютерной программы «Комплексная программа поэтапного прогнозирования патологии плода и оценки фетальной адаптации при хронической плацентарной недостаточности», которая оптимизирует врачебную тактику и перинатальные исходы за счёт многокомпонентного и стандартизованного подхода к оценке фетоплацентарного комплекса.

Полученные автором результаты можно использовать как в амбулаторно-поликлиническом звене, так и на стационарном этапе. Они информативны при обучении студентов медицинских ВУЗов, ординаторов, врачей акушеров-гинекологов, слушателей циклов повышения квалификации.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы собственных результатов, заключения, списка сокращений и списка литературы, включающего 131 отечественных и 69 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 27 рисунками, клиническим примером.

Введение построено с учётом современных требований. Рябовой Светланой Александровной четко представлены основные теоретические

положения по изучаемому вопросу, показана важности и необходимость проведения исследования по данной проблеме. Задачи исследования сформулированы четко, в логической последовательности и полностью раскрываю поставленную цель. Положения, выносимые на защиту, закономерны и лаконичны.

В главе «Обзор литературы» подробно рассматриваются патогенез задержки роста и хронической гипоксии плода, анализируются данные эпидемиологических исследований по частоте их встречаемости; рассматривается методология хронобиологических исследований с позиции беременной как времязадателя; с учетом требований доказательной медицины рассматривается информативность методов прогнозирования и диагностики патологии фетоплацентарного комплекса. Глава состоит из трёх разделов, написана интересно, познавательно, с акцентом на ключевую информацию по изучаемой проблеме.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробно медико-социальная и клиническая характеристика беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности. Организация и методология исследования описаны полно. Выбор методов определился их высокой чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью. Статистические и математические методы обработки данных описаны с обоснованием их необходимости для решения поставленных задач, что создаёт чёткие представления по их использованию в работе.

В главе «Результаты собственных исследований» подробно представлены данные о клинической реализации в группе высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности сочетания хронической гипоксии с задержкой роста и нормальным ростом плода. Автор подробно анализирует сочетание внутриутробной гипоксии с задержкой роста различной степени тяжести. С учетом данных о лабораторно-инструментальных маркерах состояния фетоплацентарной системы на доклинической стадии развития данной патологии, делается вывод об

общности механизмов формирования патологии плода при хронической плацентарной недостаточности, как единого клинико-патогенетического варианта. Интересными являются научные факты о содержании в динамике беременности неконъюгированного эстриола, фетального гемоглобина, маркеров плацентарного ангиогенеза и энергообмена. Учитывая важность диагностического поиска хронической гипоксии при любой степени тяжести задержки роста плода, автором предложен оригинальный метод ранней диагностики хронической гипоксии плода на основе оценки доплерографических характеристик в средней мозговой артерии плода при максимальном апноэ беременной в динамике суточного ритма плода.

Хотелось бы отметить, что соискателем представлена объективная информация по промежуточным этапам статистической обработки лабораторно-инструментальных данных по триместрам беременности, которые убедительно показывают целесообразность формирования моделей прогнозирования и оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода. Высокая информативность моделей продемонстрирована ROC-анализом, стандартами доказательной медицины.

Закономерности развития фетальной патологии при недостаточности фетоплацентарного комплекса, выделенные на антенатальном этапе, успешно подтверждены в ходе исследования факторов провоспалительной, про- и антиапоптотической активности в пуповинной крови. Отсутствие статистических различий данных показателей при изолированной хронической гипоксии, изолированной задержке роста и их сочетании подтвердило общность механизмов формирования фетальной патологии при хронической плацентарной недостаточности.

В заключении диссертант детально сопоставляет полученные данные с результатами других исследований. Обобщая полученные данные, автор предлагает комплексную программу этапного ведения беременных высокого перинатального риска. Программа наглядно представлена в виде блоков-этапов прогнозирования и диагностики патологии плода в I, II, III триместрах

гестации, акушерской тактики по сроку и методу родоразрешения.

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

В целом, работа производит хорошее впечатление, написано грамотно и легко читается. Объем выполненных исследований достаточен, чтобы считать полученные данные достоверными, а выводы и практические рекомендации значимыми. Большое число публикаций по теме диссертации, обсуждение материалов на региональных и всероссийских конференциях, патенты на изобретения РФ, рационализаторские предложения, программа для ЭВМ так же подтверждают научно-практическое значение диссертации.

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

Результаты диссертационного исследования широко используются в практической работе учреждений родовспоможения самарской области.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Вопросы к диссертанту нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат выполнен в соответствии с требованиями ВАК. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

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 самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи по разработке высокоинформативных методов прогнозирования и своевременной диагностики нарушенного состояния плода при хронической плацентарной недостаточности, позволяющих стратифицировать беременных по степени риска с ранних сроков гестации, оптимизировать акушерскую тактику.

Диссертационная работа Рябовой Светланы Александровны полностью 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

профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1
Казанской государственной медицинской академии –
филиала федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштары, д. 11,
Тел. 8-919-621-67-51, e-mail: zamaleewa@rambler.ru

доктор медицинских наук, профессор
14.01.01 – Акушерство и гинекология



— Замалеева Розалия Семеновна