

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр», заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России Серовой Ольги Федоровны на диссертационную работу Якубовой Дианы Ифраимовны на тему «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Общеизвестно, что задержка роста плода (ЗРП) является серьезной проблемой общественного здравоохранения. ЗРП осложняет течение гестации от 7 – 24% всех наблюдений и до 40% недоношенных беременностей и это вторая по распространенности причина перинатальной заболеваемости.

Патологический рост плода является хорошо известным фактором не только внутриутробной гибели плода в третьем триместре, но также постнатальной заболеваемости и неблагоприятных исходов развития, включая долгосрочные последствия, такие как метаболический синдром, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания почек

С клинических позиций часто выделяют два основных фенотипа ЗРП – ранний и поздний, диагностируемый до или после 32 недель гестации. Оба фенотипа существенно различаются, в основном по лечению, распространенности и патофизиологии. Хотя ранняя форма задержки роста плода связана с более высоким риском перинатальных осложнений, поздняя форма ЗРП чаще встречается в клинической практике.

Задержка роста плода с ранней манифестацией (до 32 недель гестации) поражает около 1 – 2% беременных и составляет 20 – 30% всех случаев задержки роста плода и в 50% случаев

связана с преэклампсией, приводящей к тяжелой и ранней плацентарной недостаточности, высокой перинатальной заболеваемости и смертности. Поздний фенотип ЗРП (после 32 недель гестации) встречается в 70 – 80% всех случаев, характеризуется гипоксическим состоянием, обусловленным хроническим воспалением и оксидативным стрессом. В отличие от ранней манифестации ЗРП, он обычно протекает легче, с меньшей вероятностью взаимосвязан с преэклампсией. Основной проблемой в отношении позднего фенотипа задержки роста плода является отсутствие своевременной диагностики, что приводит к увеличению частоты перинатальной и детской заболеваемости.

Несмотря на многочисленное количество исследований, посвященных задержке роста плода, все еще существуют ранних скрининговых моделей задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией с высокой прогностической и диагностической ценностью.

В связи с этим, диссертационная работа Якубовой Дианы Ифраимовны «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика», посвященной поиску новых прогностических и диагностических маркеров задержки роста плода, безусловно, актуальна и современна, а результаты могут помочь в разработке стратегии прогнозирования, своевременной диагностики и профилактики задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией.

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

Целью работы Якубовой Д.И. явилось совершенствование методов прогнозирования и диагностики задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией, что позволит снизить частоту перинатальной и детской заболеваемости и смертности. Представленный дизайн диссертационного исследования, обоснованность всех его этапов соответствует высоким научным стандартам. Автором проанализирован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов. Диссертационная работа имеет высокую степень обоснованности новизны научных положений, выводов и практических рекомендаций. Достоверность результатов исследования обеспечивалась, также, применением адекватных инструментов статистического анализа.

Задачи сформулированы четко в соответствии с целью исследования, научные положения и выводы лаконично вытекают из поставленных задач. Они описаны достаточно четко, резюмируя основные этапы диссертационной работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Высокая степень достоверности результатов обеспечена клиническим материалом (ретроспективное исследование – 389 историй болезни с ЗРП, проспективное исследование – 160 беременных), современными математическими и программными средствами статистической обработки полученных данных, а также высоким методическим уровнем проведенного исследования. Для проведения диссертационного исследования использованы современные лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Научная новизна диссертационного исследования представлена следующими тезисами:

Впервые в России предложена клиническая классификация задержки роста плода, на основании состояний беременной, плода и плаценты. Предложено семь клинических фенотипов задержки роста плода, которые были разделены на три модели риска, в зависимости от неблагоприятных перинатальных исходов.

Впервые в России произведено определение аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией. Оценена прогностическая ценность изолированного определения аутоиммунных антител, а также диагностическая ценность комбинации аутоиммунных антител. Сделан вывод о роли иммунологических маркеров в прогнозировании и дифференциальной диагностики задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией. В результате проведенного исследования предложен комплексный подход, включающий клиническую классификацию задержку роста плода в комбинации с аутоиммунными антителами, что позволит оптимизировать тактику ведения беременных с задержкой роста плода.

Согласно Амстердамским критериям, автором впервые в России изучены патогистологические особенности последов при ранней и поздней манифестации задержки роста плода.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные данные диссертационной работы Якубовой Дианы Ифраимовны, несомненно, представляют научный и практический интерес. Для практического здравоохранения предложены и внедрены семь клинических фенотипов задержки роста плода, три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов, иммунологические маркеры ЗРП. Предложен комплексный подход, который позволяет по-новому взглянуть на неизвизанные методы прогнозирования и диагностики ЗРП с ранней и поздней манифестацией, суммировать определение спектра аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П комплекс (репродуктивное

здоровье женщин) и клиническую классификацию ЗРП с учетом факторов риска ЗРП. В зависимости от отклонения спектра аутоиммунных антител рассмотрены новые подходы к профилактике ЗРП, с целью снижения акушерских и перинатальных осложнений. Предложена комбинация аутоиммунных антител с целью дифференциальной диагностики ранней и поздней манифестации задержки роста плода.

Практические рекомендации имеют существенное значение для оптимизации ведения пациенток с задержкой роста плода с ранней и поздней манифестацией и внедрены в клиническую практику родильного дома ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина» ДЗМ, а также внедрены в программу преподавания кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), для обучения ординаторов, аспирантов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Область науки: медицинские науки. Результаты диссертационного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам: пункт 2 – физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; пункт 4 – разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний; пункт 5 – Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 13 печатных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданиях Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 2 статьи; в журналах, включенных в международные базы Scopus – 3 статьи; в иных изданиях – 2 статьи; в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 6.

Результаты диссертационной работы были неоднократно доложены на международных и всероссийских конференциях и конгрессах.

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, разделов: обзор литературы (глава 1), клиническая характеристика обследованных беременных, материалы и методы исследования (глава 2), результаты собственных исследования (глава 3), обсуждение полученных результатов (глава 4), выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 24 рисунками и 34 таблицами, содержит 2 клинических случая. Список литературы содержит 228 работ (из них 67 – отечественных, 161 – зарубежных).

Во введении отражены актуальность, степень разработанности темы исследования, обозначены цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, описан личный вклад автора, внедрение результатов в практику, публикации.

В главе 1 (обзор литературы) «Задержка роста плода с ранней и поздней манифестацией: патофизиологические основы неблагоприятных перинатальных исходов. Методы прогнозирования, диагностики и профилактики» отражены современные представления о этиологии, патогенезе, современной классификации задержки роста плода. Подробно освещены разнообразные современных методов диагностики, прогнозирования и профилактики ранней и поздней формы ЗРП. Отдельное внимание уделено литературным источникам, посвященным иммунной теории, плацента-ассоциированных осложнений беременности. Акцентируется внимание автора на уровень аутоиммунных антител при различных патологических состояниях во время беременности. Также в обзоре литературы описано потенциальное влияние задержки роста плода на неонатальный и постнатальный периоды, а также роль внеклеточного белка S100 в диагностике и мониторинге различных заболеваний. Стоит отметить тщательную проработку использованной литературы в данном направлении медицины, что содействовало в определении нерешенных вопросов и обоснованности актуальности проводимого исследования.

В главе 2 (клиническая характеристика обследованных беременных, материалы и методы исследования) представлен дизайн и условия проведения исследования для отражения комплексного подхода к диагностике и прогнозированию задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией. Подробно представлено описание всех этапов исследования (первого – ретроспективного, второго – проспективного), дано описание пациентов, включенных в исследование. Представлена подробная характеристика беременных, приведены результаты обследования. В данной главе представлена методическая часть работы, методы статистического анализа, способы обработки данных, соответствующие объему исследования, данные клинико-

анамнестических характеристик беременных, анализ течения беременности и родов, оценка состояния новорожденных, клинико-лабораторного исследования (ультразвуковое исследование и доплерометрическое исследование в системе «мать-плацента-плод», кардиотокографическое исследование, патогистологическое исследование последов, определение аутоиммунных антител (12 аутоантител) с помощью твердофазного иммуноферментного анализа методом ЭЛИ-П комплекс). В этой же главе автором представлена представлен ступенчатый алгоритм клинической классификации задержки роста плода, с учетом состояния беременной, плода и плаценты. В таблице в полном объеме описаны методы распределения на семь клинических фенотипов задержки роста плода.

В главе 3 (результаты собственных исследований) описаны семь клинических фенотипов задержки роста плода, характеристики 389 беременных, течение беременности и родов, и перинатальные исходы (первый этап исследования – ретроспективное), значение клинической классификации в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов. Произведено деление клинической классификации задержки роста плода на три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов. В рамках второго этапа исследования (проспективного) осуществлялся сравнительный анализ течения беременности и родов 130 беременных с ЗРП (65 беременных с ранней манифестацией ЗРП, 65 – с поздней манифестацией ЗРП) и 30 беременных с физиологическим течением беременности. Автором было произведено деление ранней и поздней манифестации ЗРП на клинические фенотипы. Проводилось определение спектра аутоиммунных антител в исследуемых группах, выявлены статистически значимые различия. Автор представляет статистически валидированную прогностическую модель для стратификации ранней и поздней манифестации задержки роста плода. Методом бинарного логистического регрессионного анализа автором определена комбинация аутоиммунных антител с целью дифференциальной диагностики и прогнозирования ЗРП с ранней и поздней манифестацией. Автор анализирует патогистологические особенности последов при ЗРП с ранней и поздней манифестацией. Глава содержательна, наполнена иллюстративным материалом и достаточна по объему. Показательные клинические наблюдения подтверждаются математически обоснованными статистическими выводами с достоверным уровнем значимости.

В главе 4 (обсуждение полученных результатов) посвящена обсуждению роли аутоиммунных антител в прогнозировании и диагностики задержки роста плода. Проводится переосмысление полученных результатов и постановка их в соответствии с мировыми данными.

Полученные результаты комплексного клинического и иммунологического исследования легли в основу предложенного автором алгоритма прогнозирования, диагностики и профилактики задержки роста плода.

Выводы исследования обоснованы, вытекают из решения поставленных задач. Практические рекомендации соответствуют содержанию диссертации.

Список литературы написан в соответствии с требованиями ГОСТ, а используемая литература наиболее полно отражает современные достижения науки по теме исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации соответствует ГОСТ и содержанию диссертационной работы, четко отражает суть проведенной автором исследовательской работы. В нем отражены актуальность, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, личный вклад автора, внедрение результатов исследования в практику, публикации; описаны материалы и методы исследования; изложены основные результаты диссертационного исследования; сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень публикаций автора по диссертационной работе. В автореферате представлены ряд рисунков и таблиц, наглядно отражающих результаты работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. В работе приведены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированных научных выводов. Все замечания носят не принципиальный характер.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Якубовой Дианы Ифраимовны «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной научной задачи по совершенствованию прогнозирования и диагностики задержки роста плода, с целью улучшения перинатальных исходов.

В своей актуальности, научной новизне и практической значимости, методическому уровню и сложности решенных задач диссертационная работа Якубовой Дианы Ифраимовны полностью соответствует п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Якубова Диана Ифраимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

главный врач ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»,
заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии
ФГБУ «ГНЦ РФ Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна» ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор



Серова Ольга Федоровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Серовой О.Ф. заверяю

Заместитель главного врача ГБУЗ МО
«Московский областной перинатальный центр» по кадрам

31.10.2023 г.

Самбрицкая Татьяна Сергеевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»

Адрес: 143900, г. Балашиха, Шоссе Энтузиастов, 12

Телефон: 8(495) 529-50-13

Электронная почта: mopc02@mail.ru, сайт: <https://mopc.ru>