

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Якубовой Дианы Ифраимовны «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Задержка роста плода (ЗРП) – это состояние, при котором плод не реализует своего внутреннего потенциала роста и при котором повышен риск тяжелых осложнений, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, отрицательно сказывающихся на качестве жизни.

Этиология задержки роста плода является многофакторной и включает фетальные, материнские и плацентарные факторы. Следует отметить, что плацентарные факторы являются наиболее частой причиной изолированной задержки роста плода. Оценка факторов риска является особенно важным элементом скрининга ЗРП. В основе профилактики осложнений беременности, связанных с задержкой роста плода, лежит своевременное выделение группы высокого риска.

В настоящее время, во всем мире на сроке гестации 11⁺⁰ – 13⁺⁶ недель используется модель ранней оценки риска хромосомных аномалий плода, преэклампсии, ЗРП и преждевременных родов. Данная модель оценки риска основана на сочетании материнского анамнеза, клинических характеристик матери, среднего артериального давления, биохимических сывороточных маркеров (ассоциированный с беременностью протеин-А, плацентарный фактор роста), а также пульсационного индекса маточных артерий. Многочисленное количество исследований посвящено изучению пороговых значений ангиогенного профиля с целью идентификации тяжести задержки роста плода. Соотношения sFlt-1/PlGF при ранней манифестации задержки роста плода выше при

прогрессирующем ухудшении состояния плода по результатам доплерометрии. Однако в отношении задержки роста плода с поздней манифестацией комплексный скрининг первого триместра и изучение ангиогенного профиля имеет недостаточную эффективность.

В настоящее время не существует единого мнения, касательно наилучшей комбинации маркеров для прогнозирования и диагностики задержки роста плода.

Несмотря на эпоху современного акушерства, вопрос относительно специфического лечения плацента-ассоциированных осложнений остается открытым, поэтому профилактические мероприятия у пациенток группы высокого риска заслуживают особого внимания. С указанной позиции вполне обоснованной видится поставленная автором цель исследования: разработка индивидуального подхода к диагностике и прогнозированию ранней и поздней манифестации задержки роста плода, а также разработка тактики ведения беременных при различных фенотипах задержки роста плода.

В связи с вышесказанным актуальность темы диссертационной работы Якубовой Дианы Ифраимовны «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» не вызывает сомнений.

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

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве клинического материала - в работе суммарно были изучены данные 549 беременных. Для достижения поставленной цели исследование было разделено на несколько этапов. Первый этап, посвящен формированию клинической классификацией задержки роста плода и трех моделей риска неблагоприятных перинатальных исходов (ретроспективное исследование). Второй этап, посвящен изучению роли иммунологических маркеров (аутоиммунных антител) при ранней и поздней манифестации задержки роста плода (проспективное исследование). Автор предложил 4 клинических фенотипа ЗРП на основании состояний матери, один клинический фенотип ЗРП на основании состояний плода, один фенотип ЗРП на основании состояний плаценты. В клинический фенотип «нет исходных факторов риска» включены беременные с задержкой роста плода без ассоциированных клинико-анамнестических проявлений.

При помощи современных методов статистического анализа и бинарного регрессионного анализа, была определена частота отклонения спектра аутоантител, медиана аутоантител, роль изолированных аутоантител и их комбинации в

прогнозировании и диагностики ранней и поздней формы задержки роста плода. Автор установил влияние иммунологических маркеров на факт развития заболевания, эффективность профилактических мероприятий и своевременной диагностики ЗРП.

Результатом диссертационной работы явилось улучшение прогностической и диагностической ценности задержки роста плода в зависимости от срока манифестации на основании комплексного подхода, включающего клиническую классификацию, иммунологические маркеры, ультразвуковую фетометрию и доплерометрию. Выводы соответствуют научным положениям диссертации, суммируют полученные диссертантом результаты и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Автором было убедительно доказана прогностическая и диагностическая роль аутоантител, что говорит о целесообразности их определения на практике с целью своевременного выявления пациенток группы высокого риска. Таким образом, практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием независимых методов оценки, статистической обработкой, адекватной размеру и структуре выборки, достаточным количеством включенных в исследование наблюдений.

В результате проведенного исследования впервые предложена клиническая классификация задержки роста плода на основании клинической характеристики беременной, плода и плаценты. Используя ступенчатый алгоритм, выделено семь клинических фенотипов задержки роста плода связанных с различными рисками неблагоприятных перинатальных исходов. Сформировано три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов.

Впервые автором проведено сывороточное определение 12 аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс (репродуктивное здоровье женщин) у пациенток с ранней и поздней формой ЗРП. Изучен вклад иммунологических маркеров в развитии ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

Показано, что отклонение спектра аутоиммунных антител, а также их комбинаций статистически достоверно различаются при раннем и позднем фенотипах задержки роста плода. Определена прогностическая и диагностическая значимость изолированных аутоиммунных антител и их комбинации при ранней и поздней манифестации ЗРП.

Автором установлены патогистологические особенности последов для ранней и поздней форм задержки роста плода.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Неоспоримым научным достоинством работы является тот факт, что результаты проведенной работы дополняют иммунологическую теорию развития задержки роста плода (ранней и поздней форм). Проведен анализ спектра аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П комплекс в группе сравнения и контроля. Автор статистически доказал роль аутоиммунных антител в прогнозировании и дифференциальной диагностике ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

В ходе настоящего исследования разработан способ прогнозирования развития плацента-ассоциированных осложнений (задержки роста плода) при помощи определения аутоиммунных антител. Определение сывороточного содержания 12 аутоиммунных антител в крови матери проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Для клинической практики, методом бинарного логистического регрессионного анализа определена комбинация аутоантител с целью прогнозирования и дифференциальной диагностики ранней и поздней форм ЗРП, что позволит индивидуализировать тактику ведения беременных. Наибольшей диагностической значимостью при ранней манифестации ЗРП обладает комбинация аутоиммунных антител – аутоантитела к хорионическому гонадотропину человека + аутоантитела к белку S100 + аутоантитела к белку мембраны тромбоцитов (ТгМ) + аутоантитела к мембранному антигену клеток клубочков почек (KiMS).

Диагностической ценностью при поздней манифестации задержки роста плода обладает модель, включающая комбинацию аутоиммунных антител – аутоантитела к ДНК + аутоантитела к коллагену + аутоантитела к белку S100.

Автором выделено семь клинических фенотипов ЗРП, связанных со статистически значимыми различиями рисков неблагоприятных перинатальных исходов.

Создан алгоритм и практические рекомендации по дифференцированному применению предложенного комплексного подхода задержки роста плода, в зависимости от срока манифестации, что позволит оптимально использовать аутоиммунные антитела и клиническую классификацию ЗРП, модели риска задержки роста плода, с целью прогнозирования, диагностики и профилактики у беременных группы высокого риска.

Прогностическая и диагностическая ценность аутоиммунных антител при различных формах ЗРП позволит внедрить актуальные профилактические мероприятия данного осложнения, проводить прегравидарную подготовку, целенаправленное пренатальное наблюдение.

Таким образом, диссертационная работа Якубовой Дианы Ифраимовны имеет не только важное научное, но и практическое значение, направленное на решение практических задач в акушерстве и неонатологии.

Исследовательские результаты внедрены в клиническую практику родильного дома Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Материалы диссертации включены в научно - образовательный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам:

- 2 пункт (физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины);
- 4 пункт (разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний);
- 5 пункт (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

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 13 научных трудах соискателя, из них: в изданиях Перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России – 2 статьи; в журналах, включенных в международные базы: Scopus – 3 статьи; иные публикации по теме диссертационного исследования – 2 статьи; в сборниках материалов международных и всероссийских конференций – 6.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Д.И. Якубовой состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, иллюстрирована 34 таблицами и 24 рисунками, содержит 2 клинических случая. Общий объем диссертации составляет 153 страницы. Список литературы включает в себя 228 источников из них 67 отечественных авторов, 161 иностранных авторов. Во введении автор в логической последовательности обосновывает актуальность темы, четко и конкретно определяет цель и задачи исследования, отражает научную новизну и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы, с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимого исследования. Проанализировано достаточное количество отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования. Обзор написан хорошим литературным языком, состоит из подразделов: определение и классификация задержки роста плода; факторы риска задержки роста плода; эффективность эхографии и доплерометрии в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов при раннем и позднем фенотипе; иммунная теория плацента-ассоциированных осложнений; потенциальное влияние задержки роста плода на неонатальный и постнатальный периоды; прогнозирование и профилактика плацента-ассоциированных осложнений. Каждый раздел построен логично и последовательно.

Вторая глава посвящена описанию общей структуры и методов, использованных при проведении исследования. В ней отражены дизайн исследования, представлена характеристика пациентов, критерии включения, исключения и невключения в исследование, описаны методики и сроки проведения всех этапов исследования, а также методы статистической обработки полученных данных. Исследование проведено в два этапа. На первом этапе исследования (ретроспективном) материалом послужила

медицинская документация 389 историй беременности и родов с задержкой роста плода, родоразрешенных в Перинатальном Центре ГБУЗ «Городской клинической больнице имени С.С. Юдина» ДЗМ. Второй этап исследования (проспективный) включал 160 беременных, которые были разделены на две группы (130 беременных с ЗРП – основная группа, 30 беременных с нормальными фетометрическими показателями плода – группа сравнения). Пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы: с ранней формой задержки роста плода (65 беременных), с поздней формой ЗРП (65 беременных). Представлены данные общеклинических и инструментальных методов исследования. В таблицах в полном объеме продемонстрированы возрастные характеристики, клинко-эпидемиологические характеристики, частота соматических заболеваний беременных, частота и распределение гинекологических заболеваний, особенности репродуктивного и акушерского анамнеза у беременных групп исследования. Глава содержательна и достаточна по объему.

Третья глава посвящена собственным результатам, в ней подробно, последовательно и логично изложены полученные в ходе исследования данные. В данной главе содержится большое количество таблиц и рисунков, которые дополняют и разъясняют содержание работы. Глава содержит 9 разделов, что обосновано количеством групп и набором методик исследования. Подробное разделение позволило детально изучить вклад аутоиммунных антител (изолированных аутоантител и их комбинации) в прогнозирование и диагностику задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией. Автором предложена клиническая классификация задержки роста плода и три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов. Выделено семь клинических фенотипов ЗРП: «гипертензивные нарушения по время беременности», «хронические заболевания матери», «инфекции», «вспомогательные репродуктивные технологии», «преждевременные роды», «кровотечение во втором и третьем триместре», «нет исходных факторов риска». Автором проанализированные патогистологические особенности последов при ранней и поздней форме ЗРП. Проведен сравнительный анализ неонатальной заболеваемости в подгруппе ранней и поздней манифестации задержки роста плода.

Четвертая глава является логическим продолжением предыдущей, в ней анализируется возможность комплексного подхода к прогнозированию, диагностики и профилактики ЗРП. Данная глава объективно отражает основные положения проведенного исследования. Полученные результаты сопоставлялись с современными данными зарубежных и отечественных исследователей. В завершении автором сформулированы выводы, которые закономерно следуют из полученных результатов, соответствуют цели и задачам работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Якубовой Дианы Ифраимовны полностью отражает основные положения, выносимые автором на защиту, и выполнен в соответствии с требованиями ГОСТ, изложен на 24 страницах машинописного текста и в полном объеме отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа по своей структуре отвечает всем требованиям, содержит все необходимые разделы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, обоснованностью цели, поставленных задач и выводов основным положениям, выносимым на защиту.

Принципиальных замечаний в отношении содержания и оформления представленной диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертация Якубовой Дианы Ифраимовны «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика», представленную на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченным, научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований содержится решение имеющей важное медицинское и социальное значение научно-практической проблемы современного акушерства, относящейся к обеспечению возможности прогнозирования и диагностики задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией, путём внедрения новых и совершенствования известных методов диагностики и прогнозирования.

Научная и практическая значимость исследования, высокий методический уровень его выполнения, несомненная новизна полученных результатов позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям 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 Ифрахимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
заслуженный врач Российской Федерации


Доброхотова Юлия Эдуардовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Ю.Э. «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент





Демина Ольга Михайловна

«01» ноября 2023г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, телефон: 8 (495) 434-61-29

e-mail: rsmu@rsmu.ru, Web-сайт: <https://rsmu.ru>