«УТВЕРЖДАЮ»:
Проректор по научной работе

ОТЗЫВ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Черепановой Наталии Александровны на тему: «Клинико-метаболические и функциональные нарушения в 1–2 триместрах беременности у женщин как предикторы расстройства маточно-плацентарного кровообращения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Прогнозирование с ранних сроков беременности риска развития последующих нарушений маточно-плацентарного кровообращения (МПК) и их своевременная профилактика, безусловно, актуальны в связи с тенденцией к увеличению числа осложнений, детерминированных морфо-функциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, а также отсутствием возможности таргетной терапии и эффективного этиопатогенетического воздействия на беременную при клинической манифестации гестационных осложнений. Данные систематических обзоров

литературы, касающиеся патологии беременности убедительно демонстрируют, что нарушения МПК лежат в основе больших акушерских синдромов, таких как преэклампся и задержка роста плода, обуславливающих большинство причин перинатальной заболеваемости и смертности. Понимание глубинных патофизиологических и биологических основ данных заболеваний позволяет оптимизировать подход к предикции и превенции путем внедрения организационно-методических алгоритмов даже без значительных дополнительных финансовых вливаний.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенного исследования впервые выявлены характерные данные обследования и течения первого триместра беременности у пациенток с последующими нарушениями маточно- плацентарного кровотока, что позволило разработать балльную шкалу риска прогнозирования нарушений МПК с использованием результатов рутинного обследования беременных. Выявленные особенности в нутритивно-метаболическом статусе у беременных с последующим развитием нарушений маточно–плацентарного кровотока позволили определить точки приложения для профилактического воздействия на беременных групп риска. Впервые показано, что медикаментозная коррекция обнаруженных дефицитов витамина Д, Омега 3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), магния, активных фолатов и прогестерона у пациенток может быть основой для значимого снижения частоты нарушений МПК.

Существенным результатом диссертационной работы являются впервые установленные параметры КТГ во втором триместре, характерные для пациенток с последующими нарушениями МПК, имеющие значимые отличия от женщин с нормальными параметрами с маточно–плацентарного кровотока на протяжении беременности.

Помимо этого, в диссертационной работе были впервые выявлены достоверные изменения уровней регуляторных аутоантител, характерные для последующего развития фетоплацентарной недостаточности, что уточняет патофизиологическую основу патологии. Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В представленной работе разработаны новые подходы к раннему выявлению пациенток с риском развития поздних нарушений маточно-плацентарного кровотока и ассоциированных с этим гестационных осложнений, а также предложены и апробированы методы их профилактики с ранних сроков беременности и способы мониторинга во второй половине беременности. Автором описана целесообразность определения сердечно–сосудистого индекса (соотношения среднего АД к пульсу) как скринингового маркера снижения объема периферического и плацентарного кровообращения. Важным результатом проведенного исследования является разработка электронного калькулятора, способного в сроке 13–14 недель вычислить высокий, низкий и средний риски нарушений МПК и плацентарной недостаточности с использованием рутинных методов обследования беременной. Обоснованы методы профилактики плацентарной недостаточности в зависимости от степени риска с использованием доступных, разрешенных при беременности препаратов.

Использование предложенной тактики позволяет значимо снизить у беременных среднего риска частоту нарушения МПК в третьем триместре в 2,1, высокого риска – в 1,7 раза, заболеваемости новорожденных в 2,2 и 1,9 раза соответственно. При среднем риске развития нарушений МПК удалось снизить частоту задержки роста плода в 1,3, гестационной гипертензии в 2,1 раза, у женщин высокого риска – встречаемость преэклампсии и асфиксии новорожденного в 2,7 раза.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В исследование, проведенном в два этапа, были включены 862 женщины, что представляется достаточным. В диссертации подробно описаны современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их подтверждена с применением современных методов обработки информации и статистического анализа: использована среда для статистических вычислений R 3.6.3. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с дополнительными пакетами MASS, car, ggeffects и rpart.r, s 5.1–4, car 3.0–5, epitools 0.5–10 и pROC 1.16.2. Для отбора предикторов в логистическую регрессионную модель и оценки размера эффектов использовался метод LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator). На основе полученных LASSO–оценок регрессионных коэффициентов была разработана балльная шкала прогноза нарушений МПК. Для оценки качества полученных моделей (для всех изучаемых исходов) использовались информационный критерий Акаике (AIC), С–индекс и R2 Найджелкерке. Также в рамках ROC анализа производилась оценка AUC (с 95% доверительными интервалами) и парциальных AUC (pAUC) в областях максимальной (90–100%) чувствительности и специфичности. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, из которых 22 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 7– в журналах, входящих в систему международного цитирования Scopus, кроме того, получено 5

патентов на изобретения и 2 свидетельства на программы ЭВМ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Целесообразно внедрение результатов научно-исследовательской работы Черепановой Наталии Александровны в клиническую практику женских консультаций и акушерских стационаров с целью совершенствования раннего выявления беременных групп риска развития фетоплацентарной недостаточности и проведения им разработанного комплекса профилактики для снижения осложнений беременности, обусловленных нарушениями МПК. Кроме того, целесообразно внедрение результатов настоящей диссертационной работы в учебные планы кафедр акушерства и гинекологии, а также курсов усовершенствования врачей.

Таким образом, диссертационная работа Черепановой Наталии Александровны на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Клинико-метаболические и функциональные нарушения в 1–2 триместрах беременности у женщин как предикторы расстройства маточно-плацентарного кровообращения» является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новые решения актуальной научно-практической проблемы акушерства и гинекологии – раннее прогнозирование и профилактика нарушений маточно-плацентарного кровообращения и ассоциированных с ним поздних осложнений беременности.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Черепановой Наталии Александровны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции),

предъявляемым к докторским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Черепановой Н.А. на тему «Клинико-метаболические и функциональные нарушения в 1–2 триместрах беременности у женщин как предикторы расстройства маточно-плацентарного кровообращения» обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации от «20» мая 2024 года (протокол № 13).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-03-29,
e-mail: rsmu@rsmu.ru, электронный адрес сайта: http://rsmu.ru