ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Тезикова Юрия Владимировича на диссертацию 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 диссертации

В течение многих десятилетий внимание исследователей посвящено поиску новых направлений в изучении механизмов формирования плацентарной недостаточности, разработке новых методов прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики данного осложнения беременности. Патология плаценты является ведущей причиной перинатальной смертности и заболеваемости. При этом, на стадии развернутой клинической картины результативность терапевтических мероприятий остается достаточно низкой. Современные знания о теории развития хронической плацентарной недостаточности (ПН) не отвечают возможностям практической медицины. Несмотря на большое количество исследований, посвященных синдрому ПН, многие вопросы, касающиеся ее причин, методов диагностики, предикции и превенции сохраняют свою актуальность и не имеют окончательного решения. Реальным путем улучшения перинатальных исходов, оптимизации здоровья будущих поколений и экономических ресурсов является высокоинформативное прогнозирование и своевременная диагностика гестационной патологии, ассоциированной с ПН.

Проведенное Черепановой Наталией Александровной исследование, посвященное предиктивным возможностям дифференцированной балльной оценки риска развития нарушений маточно- плацентарного кровообращении, ПН с разработкой способа ее профилактики, демонстрирует реализацию углубленного патогенетического подхода к возможностям радикального

улучшения исходов гестации, что определяет чрезвычайную актуальность проблемы для акушерства и перинатологии.

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

Основные положения научной работы аргументированы и в полной мере отражают суть выполненного исследования. Поставленные соискателем цель и задачи решены в полном объеме. Достоверность работы обеспечена достаточным количеством обследованных пациенток, адекватным дизайном, современными методами исследования и статистической обработки. Сформулированные выводы логически вытекают из содержания работы. Практические рекомендации конкретны и могут быть широко внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений родовспоможения на территории РФ. Комплексная статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием современных пакетов компьютерных программ.

Вышеизложенное свидетельствует о высокой степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных диссертантом.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты проведенного исследования представлены в виде авторской балльной шкалы риска развития нарушений маточно плацентарного кровотока и ПН, сформированной с помощью предиктивного моделирования, клинических и лабораторных параметров течения беременности ранних сроков и оформленной не только в виде таблицы, но и он-лайн калькулятора.

Разработанную прогностическую шкалу дифференцированного риска характеризуют клинически значимые показатели основных операционных

характеристик клинической эпидемиологии в отношении таких осложнений гестации, как задержка роса плода, преэклампсия, гестационная гипертензия. Проведенный ROC-анализ показал высокие значения предсказательной способности шкалы, с чувствительностью и специфичностью более 80%.

Впервые предложен превентивный подход в отношении ПН, основанный на коррекции во II триместра гестации микро-и макронутритивной недоствточности/дефицита, с учетом степени риска по оригинальной прогностической шкале нарушений маточно-плацентарного кровообращения. Профилактический комплекс включает наиболее физиологически обоснованные компоненты, оптимизирующие плацентацию за счет нормализации второй волны инвазии цитотрофобласта, в частности, обеспеченность витамином Д, магнием, метафолином, Омега-3 ПНЖК и прогестероном.

Впервые доказана роль регуляторных аутоантител в формировании ПН путем их участия в дезадаптации эндотелиальной системы, патологической инсулинорезистентности, запрограммированной клеточной гибели и иммунопатологических реакций в плаценте.

Впервые разработаны прогностически значимые критерии кардиотокограмм, регистрируемые в 16 и 20 недель беременности; Сердечно-сосудистый индекс, оценивающий состояние микроциркуляторного русла, информативные в отношении предикции нарушений МПК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внесен значительный вклад в изучение клинически значимых особенностей течения ранних сроков гестации у пациенток с последующим развитием ПН, определяющих возможность дифференцированного подхода к ведению с учетом риск-стратификации беременных.

Практическая значимость работы заключается в разработке алгоритмов и компьютерного прогноза нарушения МПК с ранних сроков беременности

на основе доступных критериев обследования. Предложенные подходы позволяют выбрать индивидуальную акушерскую тактику с целью улучшения перинатальных исходов.

Несомненным преимуществом работы Черепановой Наталии Александровны является обоснование и порядок использования сердечно-сосудистого индекса как доступного маркера снижения ОЦК и плацентарного кровотока, для вычисления которого необходимы только значения АД и пульса, что обеспечивает удобство для практического применения. Клинически значимой информативностью в прогнозировании нарушений МПК и контроле результатов профилактических мероприятий обладает динамическая оценка разработанных критериев КТГ в III триместре гестации.

Эффективность предложенного курса профилактики в отношении нарушений МПК, снижения частоты ЗРП, гестационной гипертензии и преэклампсии продемонстрирована на 598 пациентках второго этапа проспективного исследования, что повышает уровень доказательности материала по сравнению с одномоментными исследованиями. Результаты работы могут быть основой для дальнейшей разработки лечебно-профилактических подходов при фетоплацентарной недостаточности.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 273 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части, заключения, списка сокращений и литературы, иллюстрирована 85 рисунками и 40 таблицами. Библиографический указатель включает 332 источника, из них 205 отечественных и 127 зарубежных.

Во введении актуализирована тематика исследования, обозначена цель и определены задачи, четко сформулированы научная новизна, практическая

значимость. Научные положения, выносимые на защиту, закономерны и лаконичны.

В обзоре литературы подробно освещены вопросы патогенеза, факторов риска, диагностических критериев нарушения МПК. Отдельно анализируется информативность способов прогнозирования гестационной патологии с применением различных шкал, лабораторных маркеров, эхоскопии, допплерографии, а также - эффективность существующих прогностических шкал, методов лечения и профилактики. В целом, глава написана дискуссионно, интересно, с акцентом на ключевую информацию по изучаемой проблеме.

II глава «Материалы и методы исследования» дает ясное понимание дизайна исследования, клинической характеристики групп сравнения, методов исследования. Объем выборки (264 пациентки на первом этапе и 598 на втором) обеспечил достоверность полученных результатов. Четко представлены критерии включения и исключения. Математические методы подобраны адекватно поставленным задачам, свидетельствуют о глубоком знании диссертантом медицинской статистики. Глава дает ясное понимание методологии работы.

Результаты собственных исследований их обсуждение изложены в третьей главе. На первом этапе работы подробно проанализированы особенности клинического течения всех триместров беременности и данные лабораторно-инструментального обследования с детальным анализом уровней регулятрных аутоантител, динамики сердечно- сосудистого индекса, параметров кардитокографического исследования во втором и третьем триместрах у пациенток основной и группы сравнения с выделением нормативных и прогностически значимых показателей в отношении нарушения МПК Итогом данного этапа явилась разработка прогностической шкалы с диффенцированным риском реализации нарушений МПК, ПН.

Второй этап исследования подтверждает научные предположения, сформированные на первом этапе. На новой выборке из 299 женщин контрольной группы оценена предсказательная способность авторской шкалы в прединкции ПН. Сравнение исходов беременности у женщин контрольной и экспериментальной групп объективизировало эффективность предложенного профилактического комплекса, назначаемого с учетом степени риска прогностической шкалы.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» Наталией Александровной проведен подробный критический анализ наиболее существенных результатов в сопоставлении с результатами исследований отечественных и зарубежных авторов. Данные результаты обладают отчетливой новизной и вносят важный вклад в системный подход к оценке течения патологической беременности.

Разработанное автором, под руководством известного в нашей стране профессора Замалеевой Р.С., новое диагностической направление в акушерстве, меняющее парадигму понимания диагностических возможностей КТГ и направленное на оценку ранних плацентарных расстройств с применением кардиотокографического диагностического комплекса, является объективным, информативным, практически доступным и экономически приемлемым.

Работа отражает большой личный вклад соискателя как клинициста - исследователя. Диссртация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют цели, задачам и её содержанию.

Список литературы и оформление полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертации ВАК.

Материалы исследования доложены на всероссийских конференциях с международным участием, полностью прошли апробацию в рецензируемой научной печати. По итогам исследования опубликовано 29 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, получено 6 Патентов РФ на

изобретение, в том числе 2 компьютерные программы, а также 1 Евразийский патент.

Автореферат в полном объеме отражает полученные результаты.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и ее оформлению нет. Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту уточняющие вопросы:

1. Уважаемая Наталия Александровна, Вами в качестве основного исхода прогноза, клинического ориентира выбрано «нарушение МПК» – это патогенетический подход, а не нозологический, то есть в качестве основного исхода выбраны не задержка роста плода, преэклампсия, гестационная гипертензия, которые учитываются Вами дополнительно при оценке прогностической информативности разработанной шкалы и результативности профилактических мероприятий. Насколько, по–Вашему мнению, патогенетический подход наиболее значим, чем нозологический при объективизации конечной цели предикции?

2. профилактика ЗРП и ПЭ согласно действующим клиническим рекомендациям, заключается в назначении 150 мг ацетилсалициловой кислоты в вечернее время. Ваше отношение к профилактическому назначению низких доз ацетилсалициловой кислоты, с учетом коррекции дефицита макро– и микронутриентов, для превенции расстройств МПК – как патогенетической основе других плацента–ассоциированных осложнений гестации?

Заключение о соответствии диссертации критериям

Таким образом, диссертационная работа 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, является завершенной

научно-квалификационной работой, выполненной лично автором, в которой содержится решение важной научной проблемы акушерства и гинекологии по разработке высокоинформативного прогнозирования и эффективной профилактики плацентарной недостаточности.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа Черепановой Наталии Александровны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Черепанова Наталия Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Института клинической медицины
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор