

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Кузнецовой Натальи Борисовны на диссертацию Дюсембиновой Шолпан Дулатовны на тему: «Патогенетические подходы к пренатальной диагностике задержки созревания ЦНС у плодов, имеющих задержку роста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

### **Актуальность исследования**

Проблема задержки роста плода (ЗРП) в акушерстве до настоящего времени остается одной из актуальных. Вклад маловесных, особенно недоношенных, детей в структуру перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности по-прежнему существенный. Доказано, что рожденные с внутриутробной задержкой роста дети во взрослом возрасте встречаются с последствиями ЗРП для здоровья: имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний, метаболического синдрома.

Важнейшим последствием перенесённой задержки внутриутробного развития является нарушение созревания центральной нервной системы (ЦНС) плода, поскольку головной мозг плода с ЗРП формируется в условиях перинатальной гипоксии. Это приводит к развитию у перенесших ЗРП детей повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионно-гидроцефального синдрома, синдрома угнетения, стойких тяжёлых поражений ЦНС в виде детского церебрального паралича, прогрессирующей гидроцефалии, олигофрении. Но, помимо столь очевидных патологий ЦНС, в менее тяжёлых формах у таких детей диагностируют нарушения когнитивных функций, синдром дефицита внимания, снижение памяти и иные проблемы. Предикция подобных неврологических отклонений основана на определении зрелости ЦНС плода, поэтому разработка методов, позволяющих пренатально диагностировать нарушения созревания ЦНС, имеет первостепенное значение для улучшения неонатальных исходов и снижения риска неврологических заболеваний у детей с задержкой роста.



Таким образом, диссертационная работа Дюсембиновой Ш.Д., посвященная пренатальной диагностике нарушений созревания координационной и интеграционной функций ЦНС у плодов с задержкой роста в III триместре беременности, является актуальной и имеет несомненную научно-практическую значимость.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Дюсембиновой Ш.Д. характеризуется последовательностью изложения, логически обоснованным выбором цели, задач исследования, внутренним единством. Достоверность результатов обусловлена использованием в работе достаточного количества клинического материала и объема современных методов исследования. В работе применены ультразвуковой, доплерометрический и кардиотокографический методы оценки состояния плода, прогностическая ценность которых в определении тяжести ЗРП и пренатальной диагностики нарушения созревания координационной и интеграционной функций ЦНС подтверждена иммуногистохимическими исследованиями плацент родивших женщин.

Научные положения, сформулированные в диссертации, отражают суть проведенной работы, подтверждены полученными результатами с использованием современных методов исследования.

Статистическая обработка полученных данных проведена корректно, что подтверждает достоверность результатов и обоснованность выводов.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных в ходе исследования результатов, отвечают на поставленные перед исследователем задачи и в полной мере позволяют считать цель исследования достигнутой.



## **Научная новизна и теоретическая значимость исследования**

Полученные автором данные обладают высокой степенью новизны и расширяют представления о патогенетических аспектах формирования патогенеза задержки роста плода, в том числе его ЦНС, подводя научную базу под обоснованность выбора антенатального и постнатального наблюдения, включая неврологическое.

Автором обоснована пренатальная диагностика нарушений развития координационной и интеграционной функций ЦНС у плодов, имеющих задержку роста. Установлено, что параметры цикла «активность – покой» по данным кардиотокографии коррелируют с экспрессией сосудистых факторов роста в плаценте, обеспечивающих васкуло- и ангиогенез в плаценте; выявлена обратная корреляционная зависимость между площадью экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и амплитудами моторно-кардиального рефлекса и сердечного ритма.

Автором показано, что у 75% женщин, не имеющих критических нарушений плацентарной гемодинамики, нарастание гемодинамических нарушений в функциональной системе «мать – плацента – плод» приводит к увеличению тяжести задержки роста новорожденного.

Автор доказал, что номограммы INTERGROWH-21 и T. Fenton не позволяют диагностировать незначительные и доклинические степени задержки роста и развития у новорожденных, значимые для верификации задержки созревания кислород-зависимых функциональных систем.

Теоретическая значимость исследования несомненна. Автором выявлено двукратное снижение экспрессии плацентарного фактора роста (PIGF) и повышение на 20% экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в плацентах женщин, имеющих плод с задержкой роста, по сравнению с плацентами женщин при физиологической беременности, родивших в срок. Полученные результаты иммуногистохимического анализа коррелируют с данными доплерометрии маточно- и фетоплацентарного кровотока и с параметрами цикла «активность – покой» по данным кардиотокографии.



## **Научно-практическая значимость исследования**

Научно-практическая ценность исследования несомненна для акушерства и перинатологии. Автором предложены патогенетически обоснованные рекомендации по ведению беременных, имеющих, по данным ультразвуковой фетометрии, в 34/35 недель гестации плод с задержкой роста, предусматривающие оценку цикла «активность – покой» методом кардиотокографии и расчёт прогностических индексов, позволяющих прогнозировать наличие и тяжесть задержки роста новорожденного. Совершенствование подходов к объективной оценке тяжести состояния плодов с ЗРП и возможностей их постнатальной адаптации имеет очевидную научно-практическую значимость.

Бесспорной значимостью для практикующих специалистов обладает продемонстрированное автором преимущество применения шкалы Г.М. Дементьевой (1984) для уточнения неврологического исхода у новорожденных, имевших в 34/35 недель фетометрические параметры ниже 10 перцентиля для срока беременности.

## **Содержание работы**

Диссертационная работа построена по традиционному типу, изложена на 100 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, клинической характеристики групп, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для внедрения в практику и библиографического указателя литературы, включающего 154 источника, из них 44 отечественных и 110 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 5 рисунками.

В обзоре литературы (глава 1) изложены современные представления о проблеме задержки роста и развития плода. Автором подробно освещены аспекты патогенеза и диагностики, а также вопросы современной акушерской тактики по исследуемому вопросу. Особое внимание автор уделяет роли нарушений процессов васкуло- и ангиогенеза в развитии ЗРП и



механизму поражения ЦНС при ЗРП. Изучаемая тема достаточно освещена в обзоре литературы, изложена доступным литературным языком, отражая все грани проведенного исследования.

В главе 2, давая клиническую характеристику обследованным пациенткам, диссертант показала себя опытным клиницистом и зрелым исследователем, способным к грамотному подбору клинического материала и глубинному анализу соматического и акушерского анамнеза пациенток для адекватного решения поставленных задач.

В главе 3 детально проанализированы данные ультразвуковой фетометрии и доплерометрии пациенток с ЗРП. Подробно описаны особенности кровотока в магистральных артериях функциональной системы «мать – плацента – плод» у пациенток с ЗРП, при этом проведен корреляционный анализ наблюдаемых доплерографических изменений и показателей экспрессии VEGF и PlGF в ткани плацент. Наглядно показана разница циклов «активность – покой» у плодов при нормально протекающей беременности и с ЗРП к 34/35 неделям беременности в зависимости от наличия гемодинамических нарушений. Большой интерес вызывает разработанная прогностическая модель, позволяющая с высокой степенью вероятности пренатально в 34/35 недель выявлять плоды, имеющие задержку не только роста разной степени тяжести, но и функционального созревания ЦНС.

В главе 4 четко и глубоко проанализированы результаты собственных исследований. Автор в обобщенном виде приводит сравнение с данными отечественной и зарубежной литературы.

Выводы конкретны, аргументированы и полностью соответствуют задачам исследования. Практические рекомендации логично вытекают из поставленной цели, задач и полученных результатов исследования, отражают их содержание и являются актуальными для практического здравоохранения.

Результаты работы изложены в 10 публикациях, три из которых – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.



Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Автореферат содержит все основные положения диссертации.

В ходе рецензирования работы возникли вопросы к диссертанту:

1. Какие постнатальные исходы можно ожидать у плодов, имеющих в 34/35 недель фетометрические показатели менее 10 перцентиля, если при рождении у них не обнаружена задержка роста по международным стандартам?
2. Считаете ли Вы целесообразным вернуться к постнатальной оценке по шкале Г.М. Дементьевой?

Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Дюсембиновой Шолпан Дулатовны на тему: «Патогенетические подходы к пренатальной диагностике задержки созревания ЦНС у плодов, имеющих задержку роста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Павловой Наталии Григорьевны, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи – улучшения пренатальной диагностики нарушений созревания координационной и интеграционной функций ЦНС у плодов с ЗРП путем включения в алгоритм обследования беременных в 34/35 недель анализа цикла «активность – покой», что позволяет обеспечить адекватную тактику родоразрешения и постнатального неврологического сопровождения.

По актуальности, научной и практической значимости диссертационная работа отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. от 20 марта 2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание

