


«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке  
ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и  
гинекологии»  
д-р мед. наук, профессор РАН

  
Н.В. Зароченцева

2020 г.

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Мантровой Дианы Алексеевны на тему «Синдром задержки роста плода: клинико-иммунологические и морфологические параллели», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология

### **Актуальность темы выполненной работы**

Одной из наиболее распространенных проблем в акушерстве является задержка роста плода. Эта проблема, ассоциированная со значительной заболеваемостью и смертностью. В ряд заболеваний и осложнений, развившихся после родоразрешения при диагнозе синдрома задержки роста плода (СЗРП) во время беременности входят: детский церебральный паралич, смерть в неонатальном периоде, а также патологические состояния в более старшем возрасте, такие как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа.

На сегодняшний день принято разделять СЗРП на раннюю и позднюю формы. Ранняя форма – манифестирует до 32-34 недель беременности. Поздняя - развивается после 34 недель беременности. Такая классификация разделяет 2 разных фенотипа задержки роста плода (ЗРП), отличающихся по тяжести и причине развития.

В настоящее время существует множество теорий развития ЗРП, наиболее главной из них является нарушение инвазии трофобласта и иммунологической толерантности, следствием которых является плацентарная недостаточность, приводящая в дальнейшем к развитию системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и иммунологическим нарушениям.

Этиология и патогенез ЗРП до конца не выяснены. Известно, что при ЗРП изменяется экспрессия гликанов гликокаликса в структурах плаценты, в связи с этим перспективным считается изучение углеводного профиля плаценты и определение антигликановых антител у беременных для ранней диагностики и профилактики данного осложнения.

Вышеуказанное обуславливает актуальность данной проблемы в акушерстве, что подтверждает значимость диссертационной работы.

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

Автором выполнен комплексный анализ клинико-анамнестических данных у 274 беременных женщин, вошедших в исследование, которые были четко отобраны критериями включения и исключения. Критериями включения в исследование для основной группы являлись: беременные со сроком беременности от 22 до 40 недель; возраст от 18 до 45 лет; одноплодная беременность; задержка роста плода. Для группы сравнения – отсутствие задержки роста плода. Критериями исключения для обеих групп

исследования являлись: тяжелая экстрагенитальная патология; многоплодная беременность; пороки развития плода; аутоиммунные, онкологические заболевания беременной; пациентки после трансплантации внутренних органов; прием лекарственных средств, влияющих на выработку аутоиммунных антител.

Автором были детально изучены данные соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, а также течение данной беременности по триместрам, исходы родоразрешения и состояние здоровья новорожденных. Данные анализа подтвердили значимость анамнеза в выявлении группы риска ЗРП плода и позволили создать прогностическую модель развития данного осложнения беременности.

При выполнении работы были использованы современные методы исследования. Дополнительно к ним, применялись специальные методы, такие как: лектиновая гистохимия для изучения паттернов экспрессии углеводных остатков в составе гликанов и микрочиповый метод для изучения спектра антигликановых антител.

Диссертантом был изучен состав гликокаликса в структурных элементах плаценты и показано наличие значимых различий по составу и количеству функциональных остатков гликанов в гликокаликсе синцитиотрофобласта при физиологической беременности и ЗРП. Далее, в работе был изучен спектр антигликановых антител как при ранней, так и при поздней формах ЗРП и выделены диагностические сигнатуры.

Проведение комплексного исследования позволило автору уточнить новые звенья патогенеза данного осложнения с позиций нарушения иммунологической толерантности и выделить наиболее значимые прогностические и диагностические критерии.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

## **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и клиническом материале в соответствии с поставленными задачами (274 беременных женщин, из них 99 пациенток с ЗРП и 175 беременных с физиологическим течением беременности). Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. Статистический анализ был произведен на персональном компьютере с использованием программы «Statistica» v.13.0, StatSoft Inc. (США) и электронных таблиц Microsoft Office Excel 2018. Результаты исследования были представлены в виде средних значений и стандартного отклонения  $M(SD)$ . Проверка нормальности распределения проводилась методом Шапиро и Уилка. При сравнении средних значений использовали t-критерий Стьюдента, при сравнении частот использовали критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ . Для сравнения групп был использован точный критерий Фишера, и были получены значения  $p$ -value. Были вычислены величины OR и доверительный интервал для OR (уровень значимости 0.95). Тем самым определено, между какими группами и по каким дискретным переменным имеется статистическое различие.

Результаты диссертационной работы достаточно иллюстрированы рисунками и таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

## **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Выполненная Мантровой Дианой Алексеевной диссертационная работа имеет большое практическое значение и высокую значимость для клинической практики.

На основании совокупности клинических и анамнестических данных, полученных в результате исследования, были выделены критерии, позволяющие отнести женщин в группу риска развития СЗРП, а также разработанная модель позволяет определить вероятность данного осложнения с высокой чувствительностью и специфичностью.

При изучении гликанов в углеводном профиле плаценты были выделены значимые изменения в синцитиотрофобласте и эндотелии терминальных ворсин при ранней и поздней формах СЗРП, по сравнению с физиологически протекающей беременностью.

По результатам изучения особенностей иммунного статуса, автором выявлены значимые сигнатуры, состоящие из 2 антител (1 IgG и 1 IgM) для ранней формы задержки роста плода и состоящие из 6 антител (5 IgG и 1 IgM) для поздней формы по сравнению с беременностью, протекающей без данного осложнения.

Полученные результаты обосновывают значимость определения антигликановых антител для верификации форм задержки роста плода, что является перспективным для дальнейшего использования в качестве диагностических и прогностических маркеров.

На основании полученных результатов автором сформулирован алгоритм диагностики и прогнозирования СЗРП у беременных, использование которого поможет проводить своевременные диагностические и лечебные мероприятия и улучшить перинатальные исходы.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные результаты исследования имеют большое значение для практического здравоохранения и внедрены в работу акушерских отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России и могут быть рекомендованы для работы врачей различных регионов России, работающих в системе специализированной акушерско-гинекологической помощи.

Результаты данного исследования можно использовать в разработке образовательных программ, сертификационных циклов, лекций для ординаторов и врачей акушеров-гинекологов, а также для подготовки информационных материалов, для продолжения соответствующих исследований научными коллективами.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты диссертации опубликованы в 9 научных работах, из которых 7 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных ВАК.

Основные положения работы представлены на: XXI Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, 2015), Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, 2016), VIII<sup>ом</sup> и IX<sup>ом</sup> региональных научных форумах «Мать и дитя» (Сочи, 2015, 2016), 24<sup>th</sup> European Congress of Obstetrics and Gynaecology (Torino, Italy, 2016), X<sup>ом</sup> Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя»

(Геленджик, 2017), XVI<sup>ом</sup>, XVII<sup>ом</sup> и XVIII<sup>ом</sup> Российских форумах «Мать и дитя» (Москва, 2015, 2016, 2017), XII<sup>ом</sup> международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018), Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению» (Москва, 2018).

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач, разработке дизайна, клиническом обследовании и лечении пациенток, в сборе биологического материала. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка и научное обобщение полученных результатов.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Мантровой Дианы Алексеевны на тему: «Синдром задержки роста плода: клинико-иммунологические и морфологические параллели» является законченной полноценной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по выявлению прогностических маркеров задержки роста плода с учетом ее форм на основе изучения уровня антигликановых антител, а также по углеводному профилю плаценты. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяет считать, что диссертационная работа Мантровой Дианы Алексеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Мантровой Дианы Алексеевны на тему: «Синдром задержки роста плода: клинико-иммунологические и морфологические параллели», обсужден на совещании врачей и научных сотрудников ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

«29» мая 2020 г. (протокол № 18).

Руководитель акушерского  
обсервационного отделения  
ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии»  
доктор медицинских наук

Новикова Светлана Викторовна

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а  
www.moniiag.ru, тел.: 8 (495) 623-10-54 e-mail: guzmoniiag@gmail.com

Подпись доктора медицинских наук Новиковой Светланы Викторовны  
«заверяю»:

Ученый секретарь  
ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии»  
доктор медицинских наук

Никольская Ирина Георгиевна

«29» мая 2020 г.