

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделом акушерства и перинатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» Капустина Романа Викторовича на диссертационную работу Бичаговой Татьяны Вадимовны на тему: «Оптимизация акушерской тактики при задержке роста плода с учётом параметров микроциркуляции и содержания в крови регуляторных пептидов и газотрансмиттеров», представленную на соискание ученой степени кандидата наук в диссертационный совет 21.1.010.01 по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность исследования. Диссертация Бичаговой Т. В. посвящена одной из значимых проблем системы здравоохранения – задержке роста плода у беременных. Это обусловлено высокой распространенностью, сложностью этиологии и патогенеза, отсутствием эффективных методов лечения данного осложнения беременности. До настоящего времени, несмотря на многочисленные исследования и достигнутый высокий уровень ряда медицинских технологий, посвященных проблеме задержки роста плода, многие вопросы остаются малоизученными и, зачастую, носят противоречивый характер.

Особую актуальность проблеме задержки роста плода придаёт отсутствие единых, патогенетически обоснованных критериев выбора оптимальной тактики ведения беременности и сроков родоразрешения, что нередко приводит либо к запоздалому вмешательству с развитием внутриутробной гипоксии и поражения центральной нервной системы плода, либо к преждевременному родоразрешению с осложнениями, обусловленными недоношенностью. В этой связи поиск дополнительных диагностических и прогностических маркеров, позволяющих уточнить

индивидуальный риск неблагоприятных перинатальных исходов, является клинически значимой и востребованной задачей.

Известно, что кровообращение в плаценте и неразрывно связанное с ним состояние системы микроциркуляции при нормально протекающей беременности подвергается адаптационно-приспособительным изменениям, которые направлены на обеспечение адекватной перфузии маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, нормального развития плода. Считается, что развитие плацентарной недостаточности в период беременности вносит значительный вклад в срыв адаптационных изменений в системе кровообращения, что приводит к развитию целого спектра осложнений, как со стороны матери, так и плода.

На сегодняшний день одной из основных задач службы родовспоможения является снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время актуален поиск новых предикторов различных форм ЗРП для формирования групп риска развития заболевания, возможности выявления дополнительных критериев диагностики ранней и поздней форм ЗРП у беременных и новых критериев перинатальной патологии у новорожденных, что определяет актуальность и своевременность диссертационной работы Бичаговой Т. В.

Достоверность и обоснованность результатов. Цель и задачи диссертационного исследования Бичаговой Т. В. решены в полном объеме. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, их научная новизна и достоверность подтверждены результатами проведенных исследований, выводами и практическими рекомендациями.

Достоверность полученных результатов определяется чёткой формулировкой научной гипотезы, строгим методологическим подходом, преемственностью этапов исследования, достаточным объемом выборки.

При выполнении работы автором были использованы клинические, современные лабораторные, функциональные и статистические методики исследования, представившие возможность решить поставленные задачи на

высоком методологическом уровне. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Диссертационная работа хорошо иллюстрирована таблицами, рисунками, что подтверждает достоверность проведенных исследований.

Научная новизна исследования. Научная новизна исследования определяется тем, что впервые автором проведено комплексное изучение состояния микроциркуляции у беременных с различными формами задержки роста плода.

Показано, что при задержке роста плода независимо от срока возникновения по данным лазерной доплеровской флоуметрии имеет место нарушение микроциркуляции и её регуляции, проявляющееся снижением пассивных механизмов регуляции кровотока. Установлено, что при ранней форме ЗРП происходит срыв адаптационно-компенсаторных реакций в плаценте с нарушением микроциркуляции, а при поздней форме происходит улучшение адаптационно-приспособительных механизмов для поддержания адекватного кровотока в условиях гипоксии.

Впервые установлена связь микроциркуляторно-метаболических нарушений и реологических свойств крови у беременных с различными формами задержки роста плода. При поздней задержке роста плода выявлено снижение показателя функционального потребления кислорода, при ранней форме - снижение амплитуды флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида, коррелирующей с количеством эритроцитов, средним объемом эритроцита и средней концентрацией гемоглобина в эритроцитах. При поздней задержке роста плода показатель шунтирования коррелирует со средней концентрацией компонентов тромбоцитов.

Впервые показано, что при ранней форме задержки роста плода в крови повышается концентрация гомоцистеина, а при поздней форме - концентрация аспертина и кисспептина.

Таким образом, научная новизна исследования заключается не только в анализе отдельных лабораторных и функциональных показателей, но и в комплексном патогенетическом подходе, позволившем установить фенотип-специфические различия микроциркуляторных, метаболических и реологических характеристик при ранней и поздней формах задержки роста плода. Полученные данные расширяют представления о гетерогенности ЗРП и обосновывают необходимость дифференцированного подхода к диагностике и прогнозированию течения данного осложнения беременности.

Автором учтены лабораторные показатели и функциональные методы диагностики, на основании чего была разработана формула для калькулятора на прогнозирование риска реализации внутриутробной гипоксии плода при задержке его роста (приоритетная справка № 2025117193 от 23.06.2025), а также выявлены новые критерии прогнозирования церебральной ишемии у маловесных новорожденных (патент № 2839588, патент № 2024127838), что позволит выбрать способ родоразрешения и улучшить перинатальные исходы.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость работы заключается в уточнении патогенетических механизмов формирования различных форм задержки роста плода на основе комплексного анализа микроциркуляторных, метаболических и реологических изменений. Показана роль регуляторных пептидов и газотрансмиттеров в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушении тканевой перфузии, что позволяет рассматривать ЗРП как системный процесс, затрагивающий взаимосвязанные звенья фетоплацентарного комплекса. Полученные результаты расширяют современные представления о патогенезе ЗРП и могут служить теоретической основой для дальнейших исследований в данной области.

Практическая значимость работы определяется возможностью внедрения предложенных прогностических подходов в клиническую практику без существенного усложнения стандартного обследования

беременных, поскольку часть используемых показателей относится к рутинным лабораторным и инструментальным методам. Представление прогностических моделей в виде расчетных алгоритмов и электронных калькуляторов обеспечивает низкий порог внедрения и повышает их применимость в условиях акушерских стационаров различного уровня.

По результатам исследования Бичаговой Т.В. предложен алгоритм акушерской тактики ведения пациенток при ранней и поздней форме задержки роста плода, включающий математические модели прогноза неблагоприятных перинатальных исходов при данном осложнении беременности.

На основании полученных данных разработаны:

- новый способ прогнозирования внутриутробной гипоксии плода, требующей предоставления медицинской помощи матери, при беременности, осложненной задержкой роста плода (приоритетная справка № 2025117193 от 23.06.2025 «Способ прогнозирования внутриутробной гипоксии плода у беременных женщин с задержкой роста плода»);
- способы прогнозирования церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у детей от матерей с задержкой роста плода (патент № 2840599 от 26.05.2025 г. «Способ прогнозирования церебральной ишемии у доношенных новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода» и патент № 2839588 от 06.05.2025 г. «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода»);

Способы внедрены в работу в акушерской клинике ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Следует отметить, что предложенные прогностические модели представляют собой перспективный инструмент клинической поддержки принятия решений и требуют дальнейшей внешней валидации на независимых выборках, что не снижает их научной и практической ценности.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа имеет традиционный тип построения, изложена на 251 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 19 рисунками и 2 схемами. Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается.

Проведенный обзор 297 источников литературы способствовал обоснованию цели и задачи исследования. Целью настоящего исследования явилось – на основании изучения состояния микроциркуляции и содержания регуляторных пептидов и газотрансмиттеров в крови беременных с ранней и поздней задержкой роста плода разработать и патогенетически обосновать новые прогностические критерии перинатальной патологии у новорожденных для оптимизации акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов. Убедительно изложена научная новизна и практическая значимость исследования.

Выполненный обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). В данной главе представлен глубокий анализ отечественных и зарубежных исследований, посвященных современным представлениям проблемы задержки роста плода. Автором подробно изложены изученные факторы риска ЗРП, в том числе ранней и поздней формы; сделан акцент на состоянии системы микроциркуляции, которая изучена недостаточно, особенно при различных формах ЗРП. Подробно описан патогенез и изменения в эритроцитарном и тромбоцитарном звеньях гемостаза при данном осложнении беременности. Отражена полнота данных о газовом составе крови и действии регуляторных пептидов при ЗРП.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных беременных, лабораторным, функциональным и статистическим методам исследования. Данная глава в полной мере дает представления о методологии проведенного исследования.

В главе 3 автор представляет подробную клиническую характеристику исследуемых групп беременных и новорожденных. В главе в полной мере отражены клинико-anamnestические данные, особенности соматического здоровья, течение беременности, родов, а также состояние новорожденных. На основании расчета отношения шансов диссертантом был установлен ряд факторов риска развития осложнений беременности и перинатальной патологии у детей от матерей с различными формами ЗРП.

В 4 главе приведены данные о состоянии сосудов микроциркуляции и особенностях регуляции их тонуса, а также рассмотрено соотношение ранней и поздней форм задержки роста плода по гемодинамическим типам микроциркуляции. В данной главе описаны особенности клеточного метаболизма у беременных с ранней и поздней формой ЗРП.

В 5 главе описаны особенности количественно-морфометрических характеристик и функциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови беременных с различными формами ЗРП. Выявленные нарушения реологии крови матери в результате изменения морфофункциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов могут ухудшать состояние микроциркуляции крови при данном осложнении беременности.

В главе 6 отражено содержание в периферической крови беременных с ранней и поздней формой ЗРП газотрансмиттеров (оксид азота и сероводород), гормонов (гомоцистеин и кортизол) и регуляторных пептидов (апелин и кисспептин). Доказано, что они играют определенную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. В результате проведенного дискриминантного и ROC-анализа автором представлены новые прогностические критерии церебральной ишемии у маловесных детей от матерей с ЗРП, а также предложен калькулятор расчета риска возникновения гипоксии у плода от матерей с ЗРП при беременности, что поможет скорректировать срок и тактику родоразрешения.

Глава 7 посвящена корреляционному анализу полученных данных. Получены значимые взаимосвязи между различными показателями крови и функциональными методами исследования.

В 8 главе обобщаются наиболее важные результаты работы, приводится их сопоставление с литературными данными и дается научная трактовка полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации логично обоснованы, исходя из поставленных целей и задач исследования, полностью соответствуют полученным данным.

Результаты диссертационной работы отражены в 21 научной публикации, из них 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

Автореферат Бичаговой Т. В. составлен в классической форме, текст его написан хорошим литературным языком, полностью отражает материал, изложенный в диссертации, и соответствует требованиям ВАК.

По существу представленной работы замечаний нет. Общая оценка положительная.

В плане научной дискуссии позвольте задать Вам несколько вопросов:

1. В работе биохимические, гематологические и микроциркуляторные показатели определялись в широком диапазоне сроков гестации (24–37 недель), при этом известно, что большинство из них имеют гестационно-зависимую динамику. Поясните, пожалуйста, каким образом в вашем исследовании учитывалось влияние срока беременности на уровни изучаемых показателей и как вы исключали вероятность того, что выявленные различия между группами обусловлены не формой ЗРП, а различиями по сроку гестации на момент забора материала?
2. Вы показали, что снижение уровня PAPP-A ассоциировано преимущественно с поздней формой ЗРП, тогда как в большинстве клинических и скрининговых моделей данный белок рассматривается как

маркер ранней плацентарной дисфункции и ранней ЗРП. Как вы объясняете выявленную ассоциацию низкого уровня PAPP-A именно с поздней формой ЗРП и не отражает ли это, на ваш взгляд, гетерогенность фенотипов поздней ЗРП или смещение классификации по срокам клинической манифестации заболевания?

3. В предложенной вами прогностической модели внутриутробной гипоксии плода в качестве предикторов использованы показатели HDW и H₂S. Поясните, пожалуйста, каким образом вы оценивали вклад показателей HDW и H₂S в информативность модели, и можете ли вы продемонстрировать, что их включение приводит к статистически и клинически значимому улучшению дискриминационной способности или калибровки модели по сравнению с моделью, основанной только на традиционных клинических и доплерометрических параметрах?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умоляют качество представленной работы.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Бичаговой Татьяны Вадимовны на тему: «Оптимизация акушерской тактики при задержке роста плода с учётом параметров микроциркуляции и содержания в крови регуляторных пептидов и газотрансмиттеров», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, выполненная по руководством д.м.н., доцента Рокотьянской Елены Аркадьевны является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение **актуальной научно-практической задачи**, заключающейся в уточнении патогенеза различных форм задержки роста плода и обосновании дополнительных диагностических и прогностических подходов, позволяющих повысить точность оценки риска развития неблагоприятных перинатальных исходов у новорождённых с задержкой внутриутробного развития.

Работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Бичагова Татьяна Вадимовна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом акушерства и перинатологии

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Капустин Роман Викторович

Подпись доктора медицинских наук Капустина Р.В. «заверяю»:

ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук

Коптеева Екатерина Вадимовна

«02» февраля 2026 г.



ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Телефон: +7 (812) 328-23-61

E-mail: iagmail@ott.ru