

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Татаровой Нины Александровны

на диссертацию Грызуновой Екатерины Михайловны

на тему: «Особенности диагностики табачного синдрома плода по данным
ультразвукового исследования беременных»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.4. - акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертационного исследования Грызуновой Екатерины Михайловны не вызывает сомнений, поскольку оценка функционального состояния плода и своевременная диагностика хронической внутриутробной гипоксии, синдрома задержки роста плода, плацентарной недостаточности на фоне табачной зависимости (ТЗ) является актуальной проблемой не только медицинской, но и социальной.

Изучение табачного синдрома на фоне ТЗ беременных и разработанные ультразвуковые и доплерометрические критерии этого синдрома позволят быстро и неинвазивно оценить характер нарушения, прогнозировать перинатальный исход, разработать рациональную тактику ведения беременной, определить время и метод родоразрешения.

Течение перинатального периода определяет потенциал здоровья ребенка на всю его дальнейшую жизнь, а перинатальная патология является причиной большинства детских заболеваний и инвалидности.

Задержка роста плода (ЗРП) – термин, характеризующий патологически маленького плода, который не достиг своего потенциала роста и имеет высокий риск перинатальных осложнений (отмечается замедление показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) <10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии либо значения ПМП и/или ОЖ <3-го перцентиля).

Причины, приводящие к развитию ЗРП можно разделить на 4 группы: материнские, плацентарные, плодовые и генетические. Несмотря на то, что патофизиология их различна, все они в конечном счете ведут к одному и тому же результату: снижению маточно-плацентарной перфузии и питания плода.

ЗРП – фактор риска интранатальных осложнений, а также различных, нередко тяжелых неврологических и ментальных дефицитов после рождения. Один из факторов риска — это воздействие вредных веществ на организм матери: курение 1.4 (1.2-1.7), выкуривание 1-10 сигарет в день 1.54 (1.39-1.7), выкуривание > 11 сигарет в день 2.21 (2.03-2.4), что соответствует таким осложнениям беременности, как ожирение и дефицит массы тела, недостаточность витаминов и

микроэлементов, преэклампсия в анамнезе, артериальная гипертензия. Диагностическую ценность имеет 1 фактор риска с отношением шансов (ОШ) больше 2,0 или сочетание 3 и более факторов с отношением шансов (ОШ) менее 2,0. Данные пациенты должны быть включены в группу высокого риска по ЗРП.

В зависимости от начала манифестации различают два основных фенотипа ЗРП: ранний (при постановке диагноза до 32 недель беременности) и поздний (при постановке диагноза после 32 недель), которые значительно различаются, в первую очередь, по прогнозу для плода.

Менее 32 недель. Распространенность - 0,5-1,0%. Доля среди всех случаев ЗРП – 30%. Фетометрия - плод чаще всего малый для гестационного возраста (меньше 10 процентиля). Ультразвуковая доплерография - спектр доплеровских изменений, затрагивающих артерию пуповины, среднюю мозговую артерию и венозный проток. Неполноценная инвазия плаценты, неполная трансформация спиральных артерий, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, высокая смертность и заболеваемость, недоношенность.

Позднее начало ЗРП - после 32 недель. Распространенность – 5,0-10,0%. Доля среди всех случаев ЗРП – 70%. Фетометрия - плод не обязательно малый для гестационного возраста (может быть >10-го процентиля, но имеет место выраженная динамика замедления роста в серии измерений). Ультразвуковая доплерография - перераспределение церебрального кровотока, кровотоков в пупочной артерии может быть нормальным. Плацентарная гистопатология - менее специфические изменения. Перинатальные исходы - более низкая смертность и заболеваемость. (Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» 2021).

Актуальность темы и определила цель и задачи исследования: диагностика табачного синдрома плода у курящих беременных с разной длительностью экспозиции табака при ультразвуковом исследовании беременных в 30–34 недели гестации.

Не вызывает сомнений, что решение поставленных задач, внесет вклад в реализацию национального проекта «Здоровье», поскольку полностью соответствует «Концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 года», утвержденной Указом президента РФ от 09 октября 2007 года № 1351 и определившей охрану здоровья матери и ребенка, как важнейшую задачу государства.

Теоретическая значимость работы. Грызуновой Е.М. установлены начальные специфические проявления табачного синдрома плода при УЗ исследовании плода у курящей беременной: лицевой дисморфизм (низкие показатели ширины орбиты, гипотелоризм) в сочетании с низкими значениями

окружности головки плода и низкими значениями размера поперечного диаметра мозжечка. Автором определены уменьшения к гестационному сроку длины костей бедра, голени, плеча, бипариетального размера головки плода. Показано, что лицевой дисморфизм плода в сочетании с низкими показателями поперечного диаметра мозжечка и окружности головки плода, даже в отсутствии задержки роста костей и массы плода, являются ранними специфическими маркерами негативного воздействия табакокурения на плод.

Доказана роль длительного влияния процесса курения на ультразвуковые характеристики плаценты даже при слабой степени ТЗ. При доплерометрическом исследовании выявлена прогрессирующая потеря компенсаторных возможностей сосудов плаценты и пуповины с сопутствующим расширением сосудов головного мозга плода при курении женщины на протяжении всей беременности.

Практическая значимость работы. Разработанные автором методы диагностики табачного синдрома плода дают возможность использования их для прогнозирования перинатальных осложнений и потерь.

Грызуновой Е.М. рекомендовано введение дополнительных показателей в протокол исследования при проведении УЗ исследования в III триместре (30-34 недели) у курящих беременных, в том числе и у отказавшихся от курения после наступления беременности. Для прогнозирования развития гипоксии плода сосудистого генеза у табакозависимых беременных необходимо дополнительное доплерометрическое обследование при проведении УЗИ в 30–34 недели гестации.

Грызуновой Е.М. получен патент на изобретение № 2 727 008 от 17.07.2020 «Способ пренатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода при ультразвуковом скрининге беременных в 30–34 недели гестации». Внесены рационализаторские предложения: «Способ скрининга пренатального воздействия табакокурения беременной женщины на плод» (уд. № 8/12 от 07.06.2012), «Способ антенатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода (уд. № 2/17 от 10.03.2017), которые успешно внедрены в практику родовспомогательных учреждений.

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

Достоверность полученных результатов исследования и обоснованность выводов обусловлена достаточным объемом выборки, современным научно-методическим уровнем работы и методами исследования, включая методы статистической обработки материала.

Для достижения поставленной цели, автор последовательно решает 5 задач. Выводы логично вытекают из результатов полученных данных и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Результаты исследования прошли апробацию и неоднократно представлены на научно-практических конференциях регионального и всероссийского уровня. По теме диссертации опубликованы 10 научных работ, в том числе получен 1 патент на изобретение и 6 статей в рецензируемых журналах ВАК РФ.

Сведения о внедрении в практику.

Результаты исследования использованы для формирования стратегии Архангельской области по защите населения от последствий потребления табака на 2012–2020 гг. Теоретические положения внедрены в лекционный курс на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗРФ. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женской консультации ГБУЗ АО «Архангельский клинический родильный дом им. К. Н. Самойловой»

Получен патент на изобретение № 2 727 008 от 17.07.2020 «Способ пренатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода при ультразвуковом скрининге беременных в 30–34 недели гестации». Внесены рационализаторские предложения: «Способ скрининга пренатального воздействия табакокурения беременной женщины на плод» (уд. № 8/12 от 07.06.2012), «Способ антенатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода (уд. № 2/17 от 10.03.2017). На основании полученных данных разработаны методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов, медицинских сестер и акушеров, беременных. Работа выполнена в рамках гранта РГНФ № 14-16-29002 «Системный подход к профилактике потребления легальных психоактивных веществ (табака и алкоголя) у беременных женщин».

Структура и оформление диссертации.

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 147 источниками, из которых 100 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 35 таблиц и 8 рисунков.

Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК. Работа написана грамотным научным языком с четкой структурой изложения.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, определяет цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, методологию, приводит данные об апробации результатов.

Глава 1 содержит обзор литературы и посвящена методам УЗ диагностики внутриутробных состояний плода, механизмам воздействия продуктов табачного дыма на плод и отрицательному воздействию курения на плод, как фактора фетального программирования. Представлены данные экспериментальных исследований компонентов табачного дыма на развитие плода у животных.

В главе 2 представлена клиническая характеристика обследованных пациенток. Перечислены критерии включения и исключения из исследования. При использовании данных критериев сформирована когорта для обследования – 120 беременных: 1 группа некурящих беременных (40) и 2 группа – с наличием табачной зависимости по тесту Фагетсрема «курящие беременные» (80). Учитывая, что «окно уязвимости» для экспозиции табачного дыма – пре- и пери имплантационный период, сравнение показателей развития плода в группе курящих беременных проведено в 2 подгруппах: 2а – курящие только в первом триместре (эмбриональный период) и 2б – курящие всю беременность.

Применяемые методы: анкетирование и интервьюирование беременных по разработанным автором анкетам. Ультразвуковое исследование беременных: в стандартное УЗИ были введены дополнительные фетометрические индексы: цефалический индекс, отношение окружность живота к окружности головки плода (ОЖ / ОГ), отношение бипариетального размера головки плода к окружности головки (БПР / ОГ).

Всем обследованным беременным проводилось доплеровское ультразвуковое исследование, которое включало исследование маточно-плацентарного кровотока (правая и левая маточные артерии, артерии пуповины) и плодового кровотока (средние мозговые артерии) с использованием основных индексов, применяемых при доплерометрии: систолодиастолического отношения ($СДО = S : D$), индекса резистентности ($ИР = (S-D) : S$), пульсационного индекса ($ПИ = (S-D) : V_{ср}$).

Анализ документальных источников. Для выявления особенностей течения беременности проведён анализ первичной медицинской документации. Изучены отчетные статистические формы женской консультации.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS 22.0 для Windows.

В главе 3 дана социально-демографическая характеристика беременных обследованных групп. Полученные данные позволили автору сделать вывод об различиях в группах курящих и некурящих беременных. Фактор курения при беременности сопряжен с такими социальными показателями, как уровень образования (у курящих беременных – ниже), характер профессиональной ориентации в трудовой деятельности (курящие чаще заняты физическим трудом), планирование беременности (курящие – не планировали беременность чаще некурящих), и имели низкую информированность о влиянии курения на течение беременности и развитие плода.

Глава 4 посвящена изучению клинического течения беременности, родов, состояния новорожденных и курительного поведения женщин обследованных

групп. Обсуждается и оценивается гистология плаценты в группах, курящих и некурящих.

Оперативное родоразрешения путем кесарева сечения у курящих женщин 5% в группе 2 а и 20% в группе 2 б. Показанием служили ПОНРП и острая гипоксия плода. Медиана массы доношенных новорожденных у курящих беременных ниже, чем у некурящих. Длина доношенных новорожденных у курящих беременных достоверно ниже ($p = 0,040$). Оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 5 минуте встречалась чаще у новорожденных 2 группы женщин (18 %), различия с новорожденными 1 группы женщин (7,5 %).

Курение беременных вызывает отклонения со стороны фетоплацентарного комплекса в виде кальцинатов в плаценте, уменьшения ее толщины, уменьшения 7 диаметра пуповины, развития компенсаторных изменений в фетоплацентарном кровотоке. Табакокурение беременных в 20,0 % случаев сопровождается развитием табачного синдрома плода.

Глава 5: Ультразвуковое исследование и доплерометрические показатели маточно-плацентарного кровотока, плодового кровотока у беременных в 30–34 недели гестации в исследуемых группах. Содержит данные фетомертии плода и анатомические характеристики плода в группах некурящих и курящих беременных.

Автор подтверждает достоверную разницу в строении анатомических структур головного мозга и лица у плодов в группах некурящих и курящих беременных. У трёх курящих беременных плоды имели предполагаемую массу ниже 3 перцентиля, что является критерием задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР, IUGR). У семи курящих беременных значения предполагаемой массы плода попали в значения Р 3 – 10 перцентилей, что является основанием включения в группу задержки роста плода (ЗРП, FGR). из семи плодов у 3 нарушен фетоплацентарный кровоток, что даёт основания поставить им диагноз ЗВУР.

У 4 нет нарушений при доплеровском исследовании и нет маловодия, но т. к. беременные находятся в популяции с высоким риском (курение), это может свидетельствовать о токсическом влиянии продуктов табачного дыма на плод с формированием МГВ.

Грязнова Е.М. дифференцировано подходит к диагностике ЗУВР, ЗРП и МГВ. В группе плодов с ЗРП у 6 выставлен диагноз ЗВУР, что требует динамического наблюдения для прогнозирования времени родоразрешения, а у 4 – МГВ, как следствие токсического воздействия продуктов табачного дыма, требующих динамического исследования кривых массы и роста плода.

Пороки развития плода встречаются с одинаковой частотой в группах беременных, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре, что свидетельствует об эмбриотоксическом действии продуктов

табачного дыма. У 70,0 % плодов беременных, курящих всю беременность, был выявлен гипотелоризм, что возможно связано с продолжающимся фетотоксическим действием табака во втором и третьем триместрах беременности.

Автор выделила группу 16 беременных с нарушениями роста бедренных костей: у 10 в сочетании с низкой массой, что позволило установить ранний тип задержки роста плода и у 6 при нормальной предполагаемой массе плода, что позволяет предположить изолированное поражение костной системы плода – задержка роста костей плода (ЗРКП). А также снижением окружности головы в сочетании с лицевым дисморфизмом отмечены в группе плодов с нормальными показателями предполагаемой массы и длины костей могут, в совокупности, являться первыми специфическими маркерами влияния табачного дыма на плод.

В заключительной главе проведено **обсуждение полученных результатов** с данными отечественных и зарубежных работ.

Сформулированные в диссертационной работе Грызуновой Екатерины Михайловны выводы и практические рекомендации отражают полученные результаты исследования, отвечают поставленным задачам и имеют важное научно-практическое значение.

Таким образом, диссертационная работа Грызуновой Екатерины Михайловны «Особенности диагностики табачного синдрома плода по данным ультразвукового исследования беременных», соответствует паспорту специальности 3.1.4 акушерство и гинекология по направлениям исследования: 3. Перинатальный период жизни ребенка, 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В процессе ознакомления с работой возникли вопросы, требующие уточнения:

1. Обоснуйте выбор срока гестации для УЗ и доплерометрического исследования для диагностики «табачного синдрома» у плода. (В клинических рекомендациях по ЗРП сроки - меньше 32 недель и больше 32 недель беременности.). Какова частота исследований?
2. Течение послеродового и раннего неонатального периода отличалось в исследуемых группах?
3. Принимали ли беременные с табакозависимостью ВМК (фолиевая кислота, витамины группы В, Д)?

Заключение.

Диссертация Грызуновой Екатерины Михайловны «Особенности диагностики табачного синдрома плода по данным ультразвукового исследования беременных» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно квалификационной работой, в которой содержится решение задачи пренатальной диагностики табачного синдрома у плода, имеющей важное научно-практическое значение для прогнозирования и своевременной профилактики заболеваний у новорожденных. Разработанный автором «Способ пренатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода при ультразвуковом скрининге беременных в 30–34 недели гестации», позволяет выделить группу риска беременных с ЗУВР, ЗРП и МГВ для своевременного родоразрешения и динамического наблюдения.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Грызуновой Е.М. соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Грызунова Екатерина Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология .

Татарова Нина Александровна,

Доктор медицинских наук, шифр по специальности 3.1.4. - акушерство и гинекология, профессор.

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗРФ
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел: +7 812 338-71-53, +7 812 338-71-12 Моб. +7 921 962-34-81
e-mail: nina-tatarova@yandex.ru

28 октября 2024



/Татарова Н.А./



Подпись руки заверяю: *Татарова Н.А.*
Специалист по кадрам
И.А.Пищелёва
10 2024 г.