

О Т З Ы В

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, главного врача
государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной перинатальный центр»
Серовой Ольги Федоровны на диссертационную работу
Назаровой Аллы Олеговны «Угрожающие преждевременные роды:
новые механизмы, диагностика и прогнозирование», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности**

3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды являются одной из актуальных медицинских и социальных проблем. Они приводят к значительным репродуктивным потерям, определяют 60-70% ранней неонатальной и 65-75% детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах в 13 раз выше, чем при родах в срок. Особое медико-социальное значение имеют экстремально ранние и ранние преждевременные роды, при которых наблюдаются наихудшие перинатальные исходы.

В большинстве стран наблюдается тенденция увеличения частоты преждевременных родов. По данным ВОЗ в 62 странах с надежными статистическими данными на протяжении последних 20 лет наблюдался рост показателей преждевременных родов.

Причины преждевременных родов разнообразны. Выделяют спонтанные преждевременные роды, составляющие 70-80% от всех преждевременных родов. Основными причинами возникновения спонтанных преждевременных родов являются регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре и излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности. ВОЗ предложено использование клинической классификации преждевременных родов, согласно которой они

подразделяются на угрожающие, начавшиеся и активные. Именно угрожающие преждевременные роды представляют наибольший интерес, так как в этом случае имеется больше терапевтических возможностей в плане проведения токолитической терапии и профилактики респираторного дистресс синдрома плода.

Важно понимать, какие механизмы могут приводить к индукции преждевременных родов. К числу таких малоизученных механизмов можно отнести изменения процессов вегетативной регуляции, функционального состояния симпато-адреналовой системы, продукции оксида азота и сероводорода. Можно предположить возможность вовлечения в патогенез угрожающих преждевременных родов системы гемостаза и генетических особенностей беременных женщин, для этого необходимо исследовать особенности полиморфизма генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки.

С учетом имеющихся сведений о ведущей роли инфекции в патогенезе преждевременных родов, важным является продолжение исследований патоморфологических и патохимических изменений в плаценте при угрожающих преждевременных родах с учетом исхода беременности и срока произошедших преждевременных родов.

Недостаточность знаний о патогенезе преждевременных родов приводит в значительной степени к неэффективному лечению. Дифференциальная диагностика ложных преждевременных схваток от начинающихся преждевременных родов очень трудна. Систематические обзоры показали, что точность тестов для прогнозирования преждевременных родов в целом недостаточная. Количество исследований, объединяющих все возможные факторы риска, невелико. Кроме того, центр внимания исследований проблемы преждевременных родов смещается от индивидуальных показателей риска к пониманию биологического процесса, в котором все факторы риска играют важную роль.

Выявление новых патогенетических детерминант угрожающих преждевременных родов позволит расширить представления о механизмах развития данного осложнения беременности, что определит новые подходы к диагностике угрожающих преждевременных родов и прогнозированию спонтанных преждевременных родов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Все научные исследования и выводы являются вполне обоснованными, вытекающими из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений беременных с угрожающими преждевременными родами. В работу было включено: 1417 женщин, вставших на учет по беременности в женские консультации г. Иваново в клинико-эпидемиологическом исследовании, из них – 261 с угрожающими преждевременными родами в течение настоящей беременности, и 627 женщин в клиническом исследовании (242 женщины с физиологическим течением беременности и 385 пациенток с угрожающими преждевременными родами). Группы пациенток репрезентативны и сопоставимы.

В диссертационной работе применены современные методы исследования, обработка полученных данных проведена статистически грамотно.

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований. Таким образом, контингент обследованных пациенток, современные комплексные методы исследования позволили решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведенные клинические наблюдения, результаты лабораторных, функциональных и морфологических исследований у беременных с угрожающими преждевременными родами позволяют считать результаты диссертационного исследования достоверными.

Достоверность и новизна исследования

Достоверность, новизна научных положений, выводов и рекомендаций очевидна, так как исследование основано на достаточном фактическом материале, обработанном современными статистическими методами. Автором представлено новое решение актуальной проблемы в современном акушерстве, а именно выявление новых звеньев патогенеза угрожающих преждевременных родов и разработка новых диагностических и прогностических критериев для улучшения исходов у матери и плода.

Новизна данного исследования заключается в том, что в настоящей работе определена прогностическая значимость клинико-анамнестических факторов в развитии угрожающих преждевременных родов, разработана математическая модель прогнозирования спонтанных преждевременных родов. Предложен калькулятор для расчета индивидуального показателя риска спонтанных преждевременных родов у женщин при сроке беременности менее 12 недель.

Автором выявлено, что у женщин с угрожающими преждевременными родами наблюдается повышение температуры кожи передней брюшной стенки, снижение продукции норадреналина и адреналина, уменьшение мощности спектра при исследовании variability ритма сердца, изменения вызванных кожных симпатических потенциалов, которые в совокупности свидетельствуют об уменьшении вегетативных симпатических и симпато-адреналовых влияний, в том числе тормозящих возбудимость и сократимость миомерия.

В ходе исследования диссертантом была установлена зависимость эффективности токолитической терапии и исхода беременности при угрожающих преждевременных родах от первоначальных значений амплитудных и спектральных характеристик электрогистерографии и их динамики в течение 2 часов терапии. Доказано, что при исходно более низких показателях электрогистерографии и их увеличении в течение 2 часов

вероятность возникновения спонтанных преждевременных родов возрастает в том числе и в течение первых 48 часов от начала терапии.

Автором показана зависимость эффективности токолитической терапии у беременных с угрожающими преждевременными родами от функционального состояния системы гемостаза. Установлено, что повышение прокоагулянтной активности ассоциировано с неэффективностью терапии и развитием спонтанных преждевременных родов в течение 48 часов от ее начала.

Диссертантом впервые определена прогностическая значимость показателя резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С в отношении возникновения спонтанных преждевременных родов при угрожающих преждевременных родах.

Установлена ассоциация угрожающих преждевременных родов с особенностями полиморфизмов генов, контролирующих функцию сосудистой стенки и системы гемостаза: аллелей *F13A1* 103G, *PAI-1* (-675)4G, *AGT* 704C и *AGT* 521T и генотипа *CYP11B2* (-344)C/T.

В ходе исследования автором впервые изучена продукция газотрансмиттеров (оксид азота и сероводород) при угрожающих преждевременных родах. Установлено усиление продукции оксида азота и угнетение продукции сероводорода. Впервые определены диагностическая и прогностическая значимость концентрации конечных продуктов оксида азота при угрожающих преждевременных родах. Установлено, что развитие спонтанных преждевременных родов при угрожающих преждевременных родах в течение первых 48 часов от начала токолитической терапии ассоциировано с более выраженным снижением продукции сероводорода.

Диссертантом впервые показано, что морфофункциональными критериями хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с угрожающими преждевременными родами и исходом в преждевременные роды являются двукратное снижение индекса экспрессии аннексина V и eNOS в сочетании с материнскими сосудистыми

поражениями, фетальной мальперфузией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона. Установлено, что у женщин с угрожающими преждевременными родами и исходом в своевременные роды сочетание компенсаторных процессов в структурах ворсинчатого хориона с максимальной экспрессией аннексина V и умеренной экспрессией eNOS обеспечивают адекватность метаболических процессов в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» и пролонгирование беременности.

В ходе исследования впервые доказано, что хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосудисто - стромального компонента ворсинчатого хориона, гиповаскуляризация ворсин с минимальным индексом экспрессии VEGF-A и аннексина V, а также деструкция структур апикальной поверхности синцитиотрофобласта ворсин составляют структурную основу хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности при преждевременных родах в 22⁰-33⁶ недели гестации. Установлено, что развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности при преждевременных родах в 34⁰-36⁶ недель беременности определяют материнские и плодовые сосудистые поражения с формированием инфарктов, тромбоза межворсинчатого пространства и фетальной мальперфузии в сочетании с низкой экспрессией VEGF-A и eNOS.

Полученные данные позволили разработать алгоритмы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных преждевременных родов.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные результаты, несомненно, представляют научный и практический интерес. Существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенезе угрожающих преждевременных родов: установлена роль патоморфологических изменений в плаценте, выявлены особенности функционального состояния системы

гемостаза, установлена ассоциация снижения активности симпатoadреналовой системы, продукции сероводорода, усиления продукции оксида азота и увеличения биоэлектрической активности матки.

Акушерско-гинекологической практике предложены: система прогнозирования угрожающих и спонтанных преждевременных родов, в том числе с использованием программы для ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель» (свидетельство о государственной регистрации № 2020661435); новые способы диагностики угрожающих преждевременных родов (патенты на изобретения № 2267133 № 2374984, № 2630461); новые способы прогнозирования исхода угрожающих преждевременных родов (патенты на изобретения № 2272574, № 2630573); стандартизированная методика оценки биоэлектрической активности матки методом наружной многоканальной компьютерной электрогистерографии с использованием разработанных устройств для фиксации электрических датчиков на поверхности передней брюшной стенки (патенты на полезную модель № 77146, № 77147). Разработаны новые алгоритмы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных преждевременных родов.

Полученные практические рекомендации внедрены в работу акушерской клиники, женской консультации №1 ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; кафедры акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; представлены в учебном пособии «Преждевременные роды» для подготовки обучающихся по образовательным программам высшего образования – программам ординатуры по специальности «Акушерство и гинекология» (Иваново, 2021).

Основные результаты исследований по теме диссертации были представлены на международных конгрессах, научно-практических конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликованы 74 печатные работы, из них 24 - в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе получено 5 патентов РФ на изобретения, 2 патента на полезную модель и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация Назаровой А.О. написана по традиционному плану, изложена на 386 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 8 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 501 источник. Работа написана хорошим научным языком и имеет четкую структурную и логическую последовательность в изложении материала.

В диссертационной работе представлены обоснование актуальности темы, четкая формулировка цели и задачи диссертации, данные о научной новизне и практическом значении работы, положения, выносимых на защиту, о внедрении результатов в практику и публикациях по теме диссертации.

Назаровой А.О. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинических, лабораторных, функциональных, морфологических методов исследования. Соискатель существенно дополняет фундаментальные представления о патогенезе угрожающих преждевременных родов. Полученные результаты позволяют предложить новые способы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных

преждевременных родов, в том числе калькулятор для расчета индивидуального показателя риска спонтанных преждевременных родов у женщин на ранних сроках беременности. Автор разрабатывает дополнительные диагностические критерии угрожающих преждевременных родов и прогностические критерии спонтанных преждевременных родов, предлагает стандартизированную методику оценки биоэлектрической активности матки. Результаты работы убедительно демонстрируют целесообразность применения расширенного алгоритма диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных преждевременных родов.

Анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили Назаровой А.О. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает содержание диссертации и соответствует теме исследования. Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость данного исследования. Общая оценка представленной работы положительная. По существу замечаний нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Назаровой Аллы Олеговны на тему "Угрожающие преждевременные роды: новые механизмы, диагностика и прогнозирование" является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение научно-практической проблемы по выявлению новых механизмов, критериев диагностики угрожающих преждевременных родов, а также прогнозирования спонтанных преждевременных родов, что обеспечивает персонафицированный подход к

профилактике и лечению, улучшению материнских и перинатальных исходов и имеет существенное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертация полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (в ред. Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор Назарова Алла Олеговна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Главный врач

государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Московской области

«Московский областной перинатальный центр»,

доктор медицинских наук, профессор

3.1.4. Акушерство и гинекология

Серова Ольга Федоровна

143900, Московская область, г. Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12

E-mail: olga-serova@yandex.ru

Телефон: +7 (495) 529-44-74



Подпись д.м.н., профессора Серовой О.Ф. заверяю

Заместитель главного врача ГБУЗ МО «МОПЦ» по кадрам

 Самбрицкая Т.С.

«24» сентября 2021 г.