

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего 1-ым родильным отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России Баева Олега Радомировича 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

Проблема преждевременных родов находится в центре внимания врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и организаторов здравоохранения. Это обусловлено тем, что в структуре перинатальной смертности и заболеваемости недоношенные новорожденные составляют до 70-75%, а в структуре неонатальной смертности - более 55%. Частота преждевременных родов в разных странах составляет от 5 до 18%.

Угрожающие преждевременные роды являются частой причиной госпитализации беременных женщин. Выявление женщин с «ложными» схватками, у которых произойдут преждевременные роды, является сложной диагностической задачей.

В связи с этим, необходимо проведение дальнейших исследований с целью выявления новых звеньев патогенеза преждевременных родов и разработки новых диагностических и прогностических критериев.

В основе спонтанных преждевременных родов лежит повышение биоэлектрической и, как следствие, сократительной активности матки. Определение нормативных показателей биоэлектрической активности матки

и разработка диагностических и прогностических критериев при угрожающих и спонтанных преждевременных родах отвечает запросу практического акушерства. В литературе имеются публикации, посвященные этой проблеме, но достаточно четких критериев диагностики до настоящего времени не предложено.

Важно понимать, какие механизмы могут приводить к индукции преждевременных родов. К числу малоизученных механизмов можно отнести изменения процессов вегетативной регуляции, функционального состояния симпато-адреналовой системы, продукции некоторых газотрансмиттеров (оксид азота и сероводород).

Поиск гемостазиологических диагностических критериев важен в связи с доступностью их использования в акушерских стационарах второго и третьего уровня.

Можно предположить, что предрасполагающим фактором для возникновения угрожающих преждевременных родов являются генетические особенности беременной.

Важным является исследование патоморфологических изменений в плаценте у женщин с угрожающими преждевременными родами с учетом исхода беременности.

Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость проблемы, важность выявления новых звеньев патогенеза угрожающих преждевременных родов и разработки новых диагностических и прогностических критериев, диссертационная работа Назаровой А.О. является актуальной не только для науки, но и для практического здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна данного исследования очевидна. Автором установлена прогностическая значимость клинико-anamnestических факторов в развитии угрожающих преждевременных родов, разработана математическая модель

прогнозирования спонтанных преждевременных родов. Создан калькулятор для расчета индивидуального показателя риска спонтанных преждевременных родов у женщин при сроке беременности менее 12 недель.

Автором впервые показано, что у женщин с угрожающими преждевременными родами наблюдается уменьшение вегетативных симпатических и симпато-адреналовых влияний, тормозящих возбудимость и сократимость миометрия, на основании повышения температуры кожи передней брюшной стенки, снижения продукции норадреналина и адреналина, уменьшения мощности спектра при изучении variability ритма сердца, изменений вызванных кожных симпатических потенциалов.

Выявлена 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, в том числе первых 48 часов от начала терапии, возрастает.

Показано, что неэффективность терапии и развитие спонтанных преждевременных родов в течение 48 часов от ее начала ассоциированы с функциональным состоянием системы гемостаза. Установлена ассоциация угрожающих преждевременных родов с особенностями полиморфизмов генов, контролирующих функцию сосудистой стенки и системы гемостаза.

Диссертантом показано усиление продукции оксида азота и угнетение продукции сероводорода 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.

При проведении комплексного морфологического исследования определены морфофункциональные критерии плацентарной недостаточности у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности. При исходе в преждевременные роды установлено двукратное снижение индекса экспрессии аннексина V и eNOS в сочетании с материнскими сосудистыми поражениями, фетальной мальперфузией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона, а при исходе в своевременные роды - компенсаторные процессы в структурах ворсинчатого хориона сочетались с максимальной экспрессией аннексина V и умеренной экспрессией eNOS.

Полученные данные позволили Назаровой А.О. разработать новые алгоритмы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных преждевременных родов.

Достоверность полученных данных обоснована достаточным объемом клинического, лабораторно-инструментального материала, адекватно проведенной статистической и математической обработкой данных в соответствии с положениями доказательной медицины и не вызывает никаких сомнений. Статистическая обработка данных проводилась с применением параметрических и непараметрических методов, корреляционного и ROC-анализа. Количество наблюдений в сравниваемых группах является достаточным для получения статистически значимых результатов.

Приоритет разработанных способов подтвержден 5 патентами РФ на изобретения, 2 патентами на полезную модель и свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ.

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

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, логично

вытекают из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений беременных с угрожающими преждевременными родами. На основе полученных данных полностью раскрыты положения, выносимые на защиту. Комплекс современных методов исследования позволил решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведенные клинические наблюдения, результаты лабораторных, функциональных и морфологических исследований, позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретическая значимость научной работы заключается в том, что диссертантом существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенетических механизмах угрожающих преждевременных родов, проведена оценка лабораторных, функциональных и патоморфологических параметров при данной патологии.

Акушерско-гинекологической практике предложены 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. Разработаны и предложены дополнительные диагностические критерии угрожающих преждевременных родов (3 патента на изобретения), прогностические критерии спонтанных преждевременных родов (2 патента на изобретения), стандартизирована методика оценки биоэлектрической активности матки (2 патента на полезную модель). Представлен расширенный алгоритм диагностики и прогнозирования угрожающих и спонтанных преждевременных родов.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА

Минздрава России и кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Предложенные практические рекомендации применяются в акушерской клинике и женской консультации №1 ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 8 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 167 отечественных и 334 зарубежных источника, изложена на 386 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 67 таблицами и 90 рисунками. Работа написана хорошим научным языком и имеет четкую структурную и логическую последовательность в изложении материала.

Введение написано кратко, логично убеждая в необходимости данного научного исследования. Цель исследования сформулирована четко. В соответствии с поставленной целью определены 8 задач, полностью раскрывающие тему диссертации.

В I главе «Обзор литературы» приведены современные сведения о медико-биологических факторах риска развития преждевременных родов и патогенетических аспектах возникновения данной патологии. Показаны существующие мировые и отечественные данные об особенностях процессов вегетативной регуляции, функционального состояния симпатoadrenalовой системы, продукции некоторых газотрансмиттеров (оксид азота и сероводород), системы гемостаза при беременности. Назаровой А.О. дается заключение о том, что, несмотря на активную научно-исследовательскую работу по изучению темы преждевременных родов, данная проблема далека от своего окончательного решения, что диктует необходимость углубленных исследований в этом направлении. Глава читается с большим интересом, написана хорошим литературным языком.

II глава «Материалы и методы исследования» дает ясное понимание дизайна исследования, используемых методов исследования, в том числе статистических. Методы исследования и статистической обработки данных современные, стандартизованы, имеют высокую диагностическую ценность, что обеспечивает достоверность полученных автором результатов.

В III главе проводится анализ факторов риска угрожающих и спонтанных преждевременных родов по результатам клинко-эпидемиологического исследования, в которое включено 1417 женщин Ивановской области, вставших на учет по беременности в женские консультации г. Иваново. Все данные приведены в подробных таблицах, с расчетом отношения шансов, доверительного интервала и оценкой статистической значимости.

IV глава содержит подробную клиническую характеристику групп сравнения, течения и исходов беременности, состояния детей при рождении. Клиническое обследование проведено 627 беременным, из них 242 женщины с физиологическим течением беременности и 385 пациенток с угрожающими преждевременными родами. Особый интерес представляет раздел, в котором освещены факторы риска преждевременных родов у обследованных женщин.

Главы V-X содержат детальный анализ результатов проведенных функциональных, лабораторных, морфологических методов исследования. Автором доказана роль вегетативных симпатических и симпатoadреналовых механизмов при угрожающих преждевременных родах, на основании чего разработаны новые способы диагностики и прогнозирования данной патологии. Впервые установлено усиление продукции оксида азота и угнетение продукции сероводорода. 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. Показана зависимость эффективности токолитической терапии у беременных с угрожающими преждевременными родами от функционального состояния системы гемостаза. Определена ассоциация угрожающих преждевременных родов с особенностями полиморфизмов генов, контролирующих функцию сосудистой стенки и системы гемостаза. Проведен подробный анализ характеристик электрогистерографии. 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. Подробно отражены патоморфологические, ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плацент родоразрешенных женщин. Доказана роль аннексина V, eNOS и VEGF-A в предотвращении нарушений материнского и плодового кровообращения при угрожающих преждевременных родах у беременных женщин; показана значимость иммуногистохимических маркеров компенсаторных процессов в плаценте.

В последней главе приводится обсуждение всех полученных результатов исследования, сравнение их с существующими данными. Автором подробно рассматриваются механизмы патогенеза угрожающих преждевременных родов с учетом полученных результатов. В финале главы предложена схема патогенеза угрожающих преждевременных родов. На основании изученных лабораторных и инструментальных показателей в виде схем предложены новые диагностические критерии угрожающих преждевременных родов и способы прогнозирования спонтанных преждевременных родов, начиная с ранних сроков беременности, а также прогнозирования спонтанных преждевременных родов при угрожающих преждевременных родах в целом и в течение 48 ч после начала токолитической терапии.

Детальный анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили Назаровой А.О. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов. Выводы и практические рекомендации автора логически вытекают из результатов исследования, отражают весь спектр поставленных задач.

Основные результаты исследований по теме диссертации были представлены на международных конгрессах, научно-практических конференциях различного уровня. Результаты диссертации полно опубликованы в 74 печатных работах, 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 на изобретение, 2 патента на полезную модель и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту вопросы: А если угрожающие преждевременные роды не реализовались в преждевременные роды, это тоже плохо? Чем отличались исходы беременности в этой группе?

Заключение

Диссертационная работа 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 направлено на улучшение материнских и перинатальных исходов.

Работа 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 достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Заведующий 1-ым родильным отделением
федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор



Баев Олег Радомирович

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Тел.: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru

Подпись д.м.н., профессора О.Р. Баева заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова»
Минздрава России, кандидат
медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович

16.09.2021г.