

О Т З Ы В

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Шалиной Раисы Ивановны
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 является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Частота преждевременных родов в развитых странах составляет 5-7 % от всех родов и не имеет тенденции к снижению. Преждевременные роды являются актуальной проблемой и для перинатальной медицины в связи с тяжелыми последствиями, которые они могут иметь для недоношенного ребенка.

Наибольшую клиническую значимость в проблеме угрожающих преждевременных родов имеют следующие аспекты: наличие значительных пробелов в понимании их патогенеза, низкая точность и недостаточная объективность методов прогнозирования и диагностики. Следствием этого является недостаточная эффективность фармакологического контроля этого патологического состояния.

Большое значение имеет прогнозирование угрожающих преждевременных родов и их исходов в связи с необходимостью обеспечения правильной маршрутизации и своевременной медицинской эвакуации беременных. В литературе сведения о факторах риска преждевременных родов во многом противоречивы и демонстрируют высокую зависимость от социально-экономических, географических, этнических и других причин.

Согласно современным представлениям, значительную роль в патогенезе играет системная воспалительная реакция и локальные воспалительные изменения в плаценте и околоплодных оболочках. Вместе с тем, остаются неясными пути реализации клеточных и молекулярных иммуно-воспалительных нарушений в инициации преждевременной родовой деятельности. Важным является исследование патоморфологических изменений в плаценте у женщин с угрожающими преждевременными родами.

Одним из важных механизмов развития угрожающих преждевременных родов может быть изменение функционального состояния вегетативной и симпато-адреналовой систем. Об этом, в частности, свидетельствует клиническая эффективность β 2-адреномиметиков. Однако, результаты комплексной оценки состояния вегетативной и симпато-адреналовой систем отсутствуют.

В последние годы большое внимание уделяется новому классу регуляторных веществ – газотрансмиттерам. В литературе отсутствуют данные об изменении продукции оксида азота и сероводорода, их диагностической и прогностической значимости. Данные о сероводороде носят экспериментальный характер.

Активно изучается роль генов в патогенезе различных заболеваний, в том числе и преждевременных родов. Большой интерес представляют семейства генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы и ярко демонстрируют зависимость от географических и этнических факторов.

Перспективным методом оценки сократительной активности матки является определение ее биоэлектрической активности методом электрогистерографии.

Многочисленные неразрешенные вопросы диктуют необходимость проведения дальнейших исследований с целью выявления новых звеньев

патогенеза угрожающих преждевременных родов и разработки новых диагностических и прогностических критериев, что и явилось целью диссертационной работы Назаровой А.О.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Назаровой А.О., обусловлена четко поставленной целью, полностью соответствующей названию и содержанию диссертации, адекватными по отношению к цели задачами, полноценной и современной программой обследования пациенток и статистическими методами исследования с использованием вариационного, регрессионного, корреляционного, ROC-анализов, что обеспечило получение достоверных результатов и выводов.

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточных выборках: в клинико-эпидемиологическое исследование включено 1417 женщин Ивановской области, вставших на учет по беременности в женские консультации г. Иваново, в клинической части обследовано 627 беременных, из них 242 женщины с физиологическим течением беременности и 385 пациенток с угрожающими преждевременными родами. Представленные в исследовании группы достаточны по количеству пациенток, репрезентативны по независимым характеристикам, доказана их однородность и нормальность распределения в группах. В связи с этим, достоверность полученных автором результатов исследований, не вызывает сомнений.

Положениями, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам работы. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации вытекают из результатов проведенных исследований. Проведенные клинические, функциональные, лабораторные и

морфологические исследования у беременных с угрожающими преждевременными родами позволяют считать результаты диссертационного исследования достоверными.

Диссертационная работа хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала.

Достоверность и новизна исследования

Достоверность и новизна исследования несомненна, что подтверждается наличием 5 патентов на изобретение, 2 патентов на полезную модель и свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, основанных на результатах диссертационного исследования.

Автором представлено новое решение актуальной проблемы в современном акушерстве, а именно разработаны алгоритмы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных преждевременных родов.

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, на ее основе создан калькулятор для расчета их риска.

Автором впервые показано, что у женщин с угрожающими преждевременными родами наблюдается повышение температуры кожи передней брюшной стенки, снижение продукции норадреналина и адреналина, уменьшение мощности спектра при изучении variability ритма сердца, изменения вызванных кожных симпатических потенциалов, которые свидетельствуют об уменьшении вегетативных симпатических и симпато-адреналовых влияний, угнетающих возбудимость и сократимость миометрии.

Впервые определена диагностическая и прогностическая значимость показателей, характеризующих функциональную активность вегетативных симпатических и симпато-адреналовых механизмов при угрожающих преждевременных родах: температуры кожи передней брюшной стенки и концентрации норадреналина.

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

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

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.

Автором впервые 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.

Впервые изучена продукция некоторых 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.

Впервые установлено, 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 сосуристо-стромального компонента ворсинчатого хориона.

Впервые показано, что сочетание компенсаторных процессов в структурах ворсинчатого хориона с максимальной экспрессией аннексина V и умеренной экспрессией eNOS у женщин с угрожающими преждевременными родами и исходом в своевременные роды обеспечивают адекватность метаболических процессов в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» и пролонгирование беременности.

Впервые на основании результатов комплексного морфологического исследования доказано, что хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосуристо - 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.

Доказано, 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 новые способы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования их исходов, что имеет особо важное значение.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Проведенное к ходе данного исследования углубленное изучение клинических данных, лабораторных, функциональных и патоморфологических параметров позволили существенно дополнить и расширить фундаментальные представления о патогенезе преждевременных родов.

Научно обоснованы и предложены акушерско-гинекологической практике новые способы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных преждевременных родов, в том числе, у пациенток со спонтанными преждевременными родами, подтвержденные свидетельством о государственной регистрации на программы для ЭВМ.

Разработаны дополнительные диагностические критерии угрожающих преждевременных родов, приоритет которых подтвержден патентами на изобретения, прогностические критерии спонтанных преждевременных родов, стандартизирована методика оценки биоэлектрической активности матки.

Дополнен алгоритм диагностики и прогнозирования угрожающих и спонтанных преждевременных родов, что должно способствовать

повышению качества оказания медицинской помощи данному контингенту пациенток.

Материалы проведенного исследования достаточно освещены на многочисленных научно-практических конференциях, международных конгрессах. Автором 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, получено 5 патентов на изобретение, 2 патента на полезную модель и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Печатные работы, опубликованные по теме диссертации, отражают собой полученные автором данные в полном объеме.

Полученные результаты 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.

Материалы исследования нашли свое применение в работе акушерской клиники, женской консультации №1 ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и качество оформления

Материалы диссертации изложены на 386 страницах машинописного текста и хорошо иллюстрированы. Диссертация построена по традиционной схеме, включающей в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 8 глав, содержащих результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические

рекомендации. Список литературы состоит из 501 источника и содержит достаточное число цитируемых работ отечественных и зарубежных авторов.

Во введении кратко и убедительно обоснована актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, приведены сведения об апробации и внедрении полученных в ходе исследования научных данных. Описывается личный вклад автора в проведенное исследование, приводятся данные о структуре диссертации и основных публикациях автора.

В главе, посвященной обзору литературы, дан глубокий анализ мнения отечественных и зарубежных исследователей по вопросам о медико-биологических факторах риска развития преждевременных родов, патогенетических аспектах возникновения данной патологии.

В главах, посвященных собственным исследованиям, Назаровой А.О. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинических, лабораторных, функциональных, морфологических методов исследования. Соискатель существенно расширяет фундаментальные представления о патогенезе преждевременных родов. Полученные результаты позволяют предложить новые способы диагностики и прогнозирования угрожающих преждевременных родов. Особого внимания заслуживают разделы, посвященные прогнозированию спонтанных преждевременных родов. Получены прогностические критерии исхода угрожающих преждевременных родов и оценки эффективности токолитической терапии. Важное значение имеет анализ результатов патоморфологического исследования плацент у женщин со спонтанными преждевременными родами, что необходимо учитывать при планировании следующей беременности. Результаты работы убедительно и последовательно демонстрируют целесообразность использования расширенного алгоритма, сочетающего в себе как общепринятые методы, так и впервые разработанные в ходе исследования, способы 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.

Оформление диссертационной работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям. Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и рекомендаций сомнений не вызывает. Выводы полностью раскрывают поставленные в исследовании задачи и являются доказанными научными фактами.

Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость данного исследования. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Назаровой Аллы Олеговны на тему "Угрожающие преждевременные роды: новые механизмы, диагностика и прогнозирование", представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение научно-практической проблемы по выявлению новых механизмов, критериев диагностики и прогнозирования преждевременных родов, что обеспечивает персонифицированный подход к профилактике и лечению данной патологии.

По актуальности, новизне и практической значимости 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

профессор кафедры акушерства и гинекологии

педиатрического факультета ФГАОУ ВО

«Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

3.1.4. Акушерство и гинекология  Шалина Раиса Ивановна

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Телефоны: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29

Подпись д.м.н., профессора Шалиной Раисы Ивановны заверяю

