

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор федерального государственного бюджетного учреждения
«Уральский научно-исследовательский институт
охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук



Мальгина Г.Б.

« 29 » сентября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Назаровой Аллы Олеговны
на тему «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 выполненной работы

Преждевременные роды являются ведущей причиной неонатальной смертности и второй по частоте причиной смерти детей в течение первых 5 лет жизни. Угрожающие преждевременные роды - синдром, обусловленный патологическими процессами, приводящими в 70% случаев к преждевременным родам, половина из которых возникают самопроизвольно. Практическое значение научных исследований по данной теме обусловлено наличием многочисленных факторов риска невынашивания беременности и отдаленными последствиями нарушения здоровья детей.

Несмотря на многочисленные исследования, применение новых технологий и лекарственных препаратов, лечение угрожающих

преждевременных родов остается спорным и недостаточно эффективным. Разработка лечебной тактики, направленной на безопасное пролонгирование беременности, улучшение исхода для новорожденного и уменьшение экономических затрат требует глубокого понимания патофизиологических и биохимических процессов развития угрожающих преждевременных родов, выяснения сложных связей между генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами риска невынашивания беременности поздних сроков.

Контроль времени начала родов - комплексный сложный процесс, вовлекающий организм матери, плода и плаценту, а стресс является ключевым элементом, активирующим ряд физиологических адаптивных реакций, в том числе симпатoadреналовую систему. Имеются данные о значительной роли адренергических механизмов в регуляции сократительной деятельности беременной матки. Однако, вопрос о регуляторном влиянии различных отделов вегетативной нервной системы на сократительную деятельность матки при угрожающих преждевременных родах остается нерешенным. В последние годы активно разрабатываются неинвазивные методы количественной оценки электрической активности матки (электрогистерография), позволяющие прогнозировать высокую сократительную активность до появления клинических симптомов, а также оценивать эффективность применения токолитической терапии.

Реализация факторов, индуцирующих преждевременные роды, происходит в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод» и сопровождается развитием хронической плацентарной недостаточности, одним из узловых звеньев морфогенеза которой являются нарушения васкуляризации плаценты. Помимо сосудистого русла патогенетически значимую роль в развитии нарушений маточно-плацентарного кровообращения при осложненном течении беременности играют плацентарные факторы гемостаза. Однако, роль этих факторов при угрожающих преждевременных родах изучена недостаточно.

Таким образом, диссертационная работа Назаровой Аллы Олеговны посвящена актуальной проблеме современного акушерства, имеет большую теоретическую и практическую значимость, обусловленную необходимостью выявления новых механизмов, критериев диагностики угрожающих преждевременных родов, а также прогнозирования спонтанных преждевременных родов для улучшения исходов у матери и плода.

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

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 параметрических и непараметрических методов, корреляционного и ROC-анализа, что обеспечило получение достоверных результатов и выводов.

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточных группах пациенток: в клинко-эпидемиологическое исследование включено 1417 женщин Ивановской области, вставших на учет по беременности в женские консультации г. Иваново, из них - 261 женщина с развившейся угрозой преждевременных родов в течение настоящей беременности и 1156 женщин с неосложненным течением беременности или другими формами акушерской патологии; клиническое обследование проведено 627 беременным женщинам в сроках гестации от 22⁰ до 37⁰ недель, из них - 242 женщины с неосложненным течением беременности, которая закончилась своевременными родами и 385 женщин с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов, госпитализированных в акушерский стационар ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Представленные в исследовании группы

репрезентативны. В связи с этим, достоверность полученных автором результатов исследований не вызывает сомнений.

При выполнении работы автором были использованы современные высокоинформативные стандартизированные клинические, лабораторные, функциональные, морфологические и статистические методы исследования, предоставившие возможность решить поставленные задачи на высоком методологическом уровне и получить достоверные выводы. Положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы.

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

Научная новизна, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций исследования

По результатам клинико-эпидемиологического исследования установлены факторы риска угрожающих и спонтанных преждевременных родов.

На основании клинического материала автором установлен комплекс наиболее значимых факторов риска спонтанных преждевременных родов у женщин с угрожающими преждевременными родами со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии.

Автором установлено, что у женщин с угрожающими преждевременными родами, независимо от срока беременности, наблюдается снижение активности симпато-адреналовой системы, подтверждающееся показателями вариабельности ритма сердца, результатами исследования вызванных кожных симпатических потенциалов, повышением температуры кожи передней брюшной стенки, снижением продукции адреналина и норадреналина.

При проведении электрогистерографии выявлено увеличение амплитудных и спектральных показателей у женщин с угрожающими

преждевременными родами по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. Определена ассоциация эффективности токолитической терапии с более высокими исходными показателями электрогистерографии. Установлено увеличение показателей электрогистерографии в течение первых 2 часов у беременных с угрожающими преждевременными родами, у которых развиваются преждевременные роды в течение 48 часов от начала токолитической терапии.

В ходе исследования диссертантом было установлено, что у женщин с угрожающими преждевременными родами по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности наблюдаются изменения состояния гемостаза, проявляющиеся умеренной гиперкоагуляцией по данным клоттинговых тестов в сочетании с повышением активности фактора фон Виллебранда и усилением фибринолиза.

Автором показано, что у женщин с угрожающими преждевременными родами чаще, чем в группе женщин с неосложненным течением беременности, в генах системы гемостаза присутствуют аллели *F13A1* 103G и *PAI-1* (-675)4G; в генах, контролирующих состояние сосудистой стенки, - аллели *AGT* 704C и *AGT* 521T и генотип *CYP11B2* (-344)C/T.

Впервые изучена продукция оксида азота и сероводорода при угрожающих преждевременных родах. Показано усиление продукции оксида азота и угнетение продукции сероводорода.

Диссертантом 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 сосудисто-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 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.

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.

Автором предложена схема патогенеза угрожающих преждевременных родов. На основании полученных результатов предлагается использовать расширенный алгоритм, сочетающий в себе как общепринятые методы, так и разработанные в ходе данного исследования, новые способы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных преждевременных родов.

Объем выборки является достаточным для получения достоверных результатов.

Цель и задачи, поставленные автором, реализованы полностью. Выводы изложены в соответствии с поставленными задачами. Сформулированные рекомендации логично вытекают и из выводов.

По теме диссертации опубликованы 74 печатные работы, среди 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. Результаты доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и конгрессах.

Автореферат Назаровой А.О. полностью отражает диссертационную работу и соответствует ее основным положениям.

Значимость для практики полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе Назаровой А.О. результаты позволяют существенно дополнить и расширить фундаментальные представления о патогенезе угрожающих преждевременных родов, акушерско-гинекологической практике предложены новые способы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования спонтанных преждевременных родов. Результаты работы убедительно демонстрируют целесообразность персонифицированного подхода к профилактике и лечению беременных женщин с угрожающими преждевременными родами.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанные критерии диагностики угрожающих преждевременных родов и способы прогнозирования спонтанных преждевременных родов, прошедшие предрегистрационные испытания в клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, предлагаемый калькулятор для расчета индивидуального показателя риска спонтанных преждевременных родов у женщин при сроке беременности

менее 12 недель рекомендуются к широкому внедрению в работу женских консультаций и акушерских стационаров. Результаты исследования могут быть использованы в образовательных программах высшего и дополнительного образования по профилю «акушерство и гинекология».

Замечаний по работе нет.

Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы в качестве дискуссии задать диссертанту следующие вопросы:

1. Использовалось ли в работе введение пациенткам сульфата магния с целью нейропротекции и учитывалось ли его влияние на амплитудные и спектральные показатели электрогистерографии у пациенток с угрожающими преждевременными родами?

2. Чем по Вашему обусловлена достоверно более высокая частота оперативного родоразрешения у пациенток контрольной группы по сравнению с пациентками с преждевременными родами? Каковы были особенности родоразрешения пациенток в сроках преждевременных родов в зависимости от срока гестации?

3. Какова клиническая значимость комплексного морфологического исследования плаценты у пациенток при преждевременных родах?

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 персонифицированный подход к профилактике и лечению, улучшению 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.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
« 20 » сентября 2021 г., протокол № 12

Доктор медицинских наук, доцент,
Заместитель директора
по научно-исследовательской работе
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Мелкозерова Оксана Александровна

Подпись Мелкозеровой О.А. заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н.



Бычкова Светлана Владимировна

620028, г. Екатеринбург
ул. Репина, д.1
e-mail: omm@niiomm.ru
Телефон: 8 (343) 371-87-68