

ОТЗЫВ

**официального оппонента Ходжаевой Зульфийи Сагдуллаевны
на диссертационную работу Беглова Дмитрия Евгеньевича «Предикция и
профилактика преждевременных родов у пациенток с истмико-цервикальной
недостаточностью», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекологи**

Актуальность темы.

Преждевременные роды (ПР) – важнейшая медико-социальная проблема, пути решения которой ведут к улучшению генофонда нации. Известно, что ПР - ведущая причина перинатальной заболеваемости и смертности, а также детской инвалидности. Среди младенцев, рожденных в сроках 22⁰ - 22⁶ недель беременности смертность составляет 97-98%, при этом менее чем 1% новорожденных удается избежать неврологических дефицитов . Отчетливая тенденция к снижению инвалидности с детства наблюдается в случае рождения детей после 24-й нед беременности. И поэтому в западных странах, а также в США преждевременные роды отсчитываются именно с этого срока гестации. За каждой статистикой стоит реальная история переживаний семьи, и конечно, врачей, в первую очередь, акушеров-гинекологов и неонатологов. Поскольку преждевременные роды являются большим акушерским многофакторным синдромом, то усилия медико-социальных служб по снижению их частоты не приводят к желаемым результатам. Частота преждевременных родов в Российской Федерации остается стабильной на протяжении последних 10 лет, в 2023 году она составила 6,0% от общего числа родов.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является общепризнанным и наиболее значимым фактором риска преждевременных родов. Распространенность ИЦН в популяции беременных женщин составляет около 0,5–1,0%, и зависит от региональных и социальных характеристик, а также используемых критериев

оценки. При этом роль ведущего механизма в процессе прерывания беременности отводится недостаточной способности замыкательной функции шейки матки в результате различных причин, начиная от анатомической неполноценности структуры шейки матки, заканчивая гормональной недостаточностью.

Медицинские, социальные, семейные, а также экономические проблемы в связи с рождением и последующим выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей определяют актуальность изучения причин и возможностей предотвращения преждевременных родов, в том числе связанных с ИЦН.

Многочисленные попытки создания комплексной компьютерной программы для прогнозирования преждевременных родов, которая включала бы дополнительные критерии и имела высокую прогностическую ценность, не привели к успеху. Достаточно информативными для прогнозирования преждевременных родов могут быть и биохимические маркеры, такие как фетальный фибронектин, ассоциированный с беременностью белок-А плазмы, хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопrotein и микроРНК периферической материнской крови. Но, как правило, имеющиеся модели, которые показывают достаточную прогностическую точность, трудно воспроизводимы.

В последнее время учёные активно исследуют антропогенные факторы, в частности, эндокринные химические дизрапторы (ЭХД), влияющие на репродуктивную систему женщин и мужчин. Многие из этих факторов увеличивают риск развития онкологических заболеваний репродуктивных органов, эндометриоза, миомы матки, синдрома поликистозных яичников, бесплодия и осложнений при беременности. Особенно перспективным направлением является изучение влияния полициклического ароматического углеводорода бензо[а]пирена (BaP) на риск преждевременных родов (ПР). Это вещество широко распространено и используется как индикатор загрязнения окружающей среды. Уже доказана его связь с риском развития рака молочной железы и яичников, эндометриоза,

невынашивания беременности, задержки роста плода и преждевременного разрыва плодных оболочек.

Исходя из вышеизложенного диссертационное исследование Беглова Дмитрия Евгеньевича «Предикция и профилактика преждевременных родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью» является чрезвычайно актуальным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

В ходе проведения данного исследования автором самостоятельно в 2020–2021 годах проведено одномоментное поперечное исследование, в которое было включено 11500 беременных женщин, обследованных по программе второго ультразвукового скрининга с проведением цервикометрии в сроке 18+0 – 20+6 недель беременности и определена распространенность ИЦН в регионе Кузбасс. Далее у 350 женщин оценены факторы риска развития ИЦН и определены клиничко-анамнестические и иммунологические особенности женщин с укорочением шейки матки 25 мм и менее по результатам второго ультразвукового скрининга. Далее с использованием метода бинарной логистической регрессии на основании полученных данных разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», оценка которой в дальнейшем проведена на независимой выборке ($n = 786$), а также проведена сравнительная оценка эффективности методов коррекции ИЦН.

Автор корректно использует научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Научная обоснованность, прежде всего, определяется логической структурой диссертационного исследования.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватным дизайном и современными методами исследования, а также их объемом, что обеспечило получение статистически значимых результатов. Достоверность полученных данных, отраженных в диссертационной работе Беглова Д.Е., не вызывает сомнений.

Поиск и анализ факторов, ассоциированных с реализацией преждевременных родов у женщин с ИЦН, позволил выявить резервы профилактики преждевременных родов у этого контингента женщин, разработать рекомендации по ведению беременности в группе высокого риска преждевременных родов у женщин с ИЦН.

Автором получены аргументированные данные и обоснованные выводы, которые согласуются с целью и задачами работы.

Значимость выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики.

Правильный методологический подход автора к решению поставленных задач, достаточное число наблюдений, статистическая обработка с последующим анализом позволили получить новые важные результаты для теоретического и практического акушерства и гинекологии – выявление дополнительных факторов риска ПР у женщин с ИЦН, что делает выводы и практические рекомендации обоснованными.

С использованием бинарной логистической регрессии из 129 факторов отобраны четыре предиктора, совокупность которых определяет высокий риск преждевременных родов: уровни иммуноглобулина А к прогестерону, иммуноглобулина G к бензо[а]пирену, длина шейки матки менее 25 мм и активное курение. На основании полученных данных разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-

цервикальной недостаточности», тестирование которой (на независимой выборке) показало чувствительность 86,1%, специфичность – 74,3% в определении группы высокого риска преждевременных родов.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки.

Диссертационная работа Беглова Дмитрия Евгеньевича была выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по проблеме «Репродуктивное здоровье женского населения Кузбасса в различные возрастно-биологические периоды».

Научная новизна работы.

В рамках данной работы расширены представления о патогенезе, факторах риска и механизме неблагоприятного воздействия ряда экологических и поведенческих факторов (курения и ЭХД бензо[а]пирена) на инициацию преждевременных родов у беременных с ИЦН.

Впервые продемонстрировано, что беременных с ИЦН отличают более низкие уровни прогестерона в сыворотке крови при более высоких уровнях иммуноглобулинов классов А и G к эстрадиолу и бензо[а]пирену, а также иммуноглобулина класса G к прогестерону. Установлена прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнями антител иммуноглобулинов классов А и G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену. Доказано, что с увеличением уровней этих антител срок ПР снижается.

Впервые показано, что активно курящие беременные с ИЦН имеют достоверно более высокие значения иммуноглобулинов класса А и G к эстрадиолу

и бензо[а]пирену и более высокие показатели иммуноглобулина класса G к прогестерону, а пассивно курящие - только иммуноглобулинов класса G кэстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену.

Впервые установлено, что предикторами преждевременных родов у пациенток с ИЦН являются не только активное, но и пассивное курение, а также уровни антител иммуноглобулина A к прогестерону > 2 у.е. ($p = 0,0003$) и антител иммуноглобулина G к ВаР > 9 у.е. ($p < 0,0001$).

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики.

Полученные данные о дополнительных к укорочению шейки матки предикторах преждевременных родов, легли в основу алгоритма профилактики преждевременных родов в регионе с определением индивидуального риска. Это позволило снизить общую частоту преждевременных родов, в том числе ранних и экстремально ранних преждевременных родов, снизить частоту внутрижелудочковых кровоизлияний и гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных, их потребности в ИВЛ, а также показатель младенческой смертности.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением объекта и методов исследования, и результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 167 источников, в том числе 24 — на русском языке, и 143 — на иностранном. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 30 рисунками.

Во введение автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы. На

основании четко сформулированной актуальности, новизны и практической значимости, в этом разделе четко обоснованы цель и задачи работы. Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны четко и подробно.

В первой главе раскрыты современные взгляды на патогенетические аспекты преждевременных родов и истмико-цервикальной недостаточности, в частности. Подробно описаны эндокринные химические дизрапторы и их влияние на ИЦН и преждевременные роды.

Во второй главе подробно описаны программа, база, контингент беременных, материалы и методы проведенного исследования. Исследование было проведено в четыре этапа. На I этапе исследования (одномоментное поперечное исследование) для выявления распространенности ИЦН в крупном промышленном городе было обследовано 11500 беременных в сроке 18+0-20+6 неделя беременности, обратившихся для проведения второго ультразвукового скрининга в ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» (жители г. Кемерово и Кемеровской области). На этом этапе из исследования исключены 1894 женщины с многоплодием ($n = 359$), запоздалыми родами ($n = 49$) и отказавшиеся от участия в исследовании ($n = 1486$). На выборке оставшихся 9606 женщин проведена оценка медико-социальных факторов риска развития ПР в крупном промышленном городе. II этап представлял ретроспективное исследование «случай-контроль» и состоял из 350 беременных, соответствующих критериям включения, которым проводилась оценка факторов риска ИЦН и определение содержания эстрадиола, прогестерона и уровня антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену. На III этапе проводилась разработка персонафицированного подхода к коррекции ИЦН и апробация математической модели прогнозирования ПР при ИЦН.

Использовался метод бинарной логистической регрессии и на IV этапе, который представлял проспективное когортное исследование $n = 250$ (IV группа – 100

женщин с пессарием, V группа – 100 женщин с серкляжем, VI группа – 50 женщин без вмешательства) проводилась сравнительная оценка исходов беременности и родов при комбинированном подходе к коррекции ИЦН с применением вагинального прогестерона и пессария/ серкляжа

Третья глава посвящена результатам собственных исследований, в ней представлена общая клинико-анамнестическая характеристика женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

В четвертой главе представлены данные о распространенности ИЦН и преждевременных родов в Кузбассе, проведен детальный анализ факторов риска преждевременных родов и результатов лабораторных методов исследования у пациенток с ИЦН.

В пятой главе представлен алгоритм прогнозирования и профилактики преждевременных родов у беременных с ИЦН и результаты оценки его эффективности на независимой выборке, а также сравнительный анализ эффективности применения вагинального прогестерона в сочетании с акушерским куполообразным пессарием или серкляжем у беременных высокого риска преждевременных родов.

В шестой главе автор обсуждает полученные результаты, проводит их глубокий анализ, а также сравнивает с данными современной литературы.

Проведенный автором анализ позволяет в полной мере оценить адекватность решения поставленных в данном исследовании задач.

Личный вклад диссертанта в наиболее значимые результаты.

Высокая степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. В работе использованы современные методы исследования, соответствующие поставленным целям и задачам, позволяющие объективно

оценить полученные результаты. Статистическая обработка материала проведена по общепринятым критериям с использованием компьютерного анализа. Выводы и практические рекомендации логичны, актуальны, обоснованы достаточным фактическим клиническим материалом, вытекают из сути работы и достаточно полно отражают ее содержание.

Автореферат соответствует тексту диссертации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 14 печатных работах, из них 2 в материалах зарубежной печати, 3 – изданиях Scopus, 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, отнесенных к категории К1, и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Диссертационная работа Беглова Дмитрия Евгеньевича «Предикция и профилактика преждевременных родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью» соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки). Принципиальных замечаний по работе нет, научная и практическая важность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Заключение.

Диссертационная работа является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – улучшение исходов беременностей у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью, имеющей теоретическое и практическое значение для акушерства и гинекологии. Работа соответствует требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пункту 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования

«Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Беглов Дмитрий Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заместитель директора по научной работе
Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ

З. Ходжаева

Ходжаева З.С.

Подпись руки д.м.н., профессора
Ходжаевой З.С. «заверяю»

Учёный секретарь

ФГБУ «НМИЦ АГП

Им. В.И. Кулакова» Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



С.В. Павлович

Павлович С.В.

«06» *декабрь* 2024

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: +7 (495) 531-44-44, e-mail: Secretariat@oparina4.ru
www <https://ncagp.ru>