

ОТЗЫВ

**официального оппонента Ремневой Ольги Васильевны
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 гинекология**

Актуальность темы. Проблема преждевременных родов в XXI веке остаётся одной из значимых и до конца нерешенных в акушерстве и неонатологии. Несмотря на значительные достижения в области здравоохранения, их частота в мире не снижается; в России она остаётся стабильной на протяжении последних 10 лет и в 2023 году составила 6% от общего числа родов. По данным Минздрава, в России рождается около 100 тысяч недоношенных новорожденных в год, при этом выживаемость данной группы пациентов составляет 97%. Преждевременные роды (ПР) определяют 70% неонатальной, 36% - младенческой смертности, а отдаленные неврологические последствия у недоношенных детей отмечаются в 25-50% случаев. Для улучшения перинатальных исходов в данной ситуации важным представляется понимание механизма ПР и отработка врачебной тактики, позволяющей отсрочить досрочное родоразрешение без ущерба для состояния внутриутробного плода.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – одна из основных причин преждевременных родов. Она встречается у 0,5–1,0% беременных женщин в зависимости от региона и социальных факторов, а также критериев оценки. Основной механизм прерывания беременности при ИЦН связан с неспособностью шейки матки выполнять замыкательную функцию, что может быть вызвано различными причинами: от анатомических особенностей структуры шейки матки до гормональной недостаточности.

Известно, что ряд биохимических маркеров (фетальный фибронектин, РАРР-А, ХГЧ, альфа-фетопротеин и др.), могут быть достаточно информативными для прогнозирования ПР, но являются дорогостоящими. Существующие модели прогнозирования ПР, демонстрирующие достаточную прогностическую точность, порой трудно воспроизвести в акушерской практике. И, несмотря на многочисленные попытки разработать комплексную компьютерную программу для прогнозирования ПР, которая учитывала бы дополнительные клинико-параклинические критерии, кроме данных цервикометрии, и имела бы высокую прогностическую ценность, пока серьезного успеха исследователями не достигнуто.

В последнее время учёные активно изучают влияние антропогенных факторов, особенно эндокринных химических дизрапторов, на репродуктивную систему. Многие из этих факторов увеличивают риск развития как онкологических, так и гормонозависимых заболеваний органов репродукции. Особенно перспективным направлением является изучение влияния полициклического ароматического углеводорода бензо[а]пирена на риск развития ПР. Это вещество распространено в

окружающей среде и используется как индикатор загрязнения. 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 2020-2021 годах автором самостоятельно проведено одномоментное поперечное исследование, в котором приняли участие 11 500 беременных женщин, прошедших обследование по программе второго ультразвукового скрининга с проведением цервикометрии на сроке от 18⁺⁰ до 20⁺⁶ недель беременности. В результате была определена распространённость ИЦН в Кузбассе.

Затем у 350 женщин были оценены факторы риска развития ИЦН. Также были определены клиничко-анамнестические и иммунологические особенности женщин с укорочением шейки матки менее 25 мм по результатам второго ультразвукового скрининга. На основе полученных данных с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности». Её оценка проведена на независимой выборке из 786 человек. Дополнительно была проведена сравнительная оценка эффективности известных методов коррекции ИЦН.

Диссертация Беглова Д.Е. построена на принципах научной обоснованности и логической структуры. Автор корректно использует научные методы для подтверждения своих результатов, выводов и рекомендаций. Обоснованность научных положений диссертации обусловлена адекватным дизайном исследования и применением современных методов. Большой объём данных позволил получить статистически значимые результаты. Достоверность этих результатов не вызывает сомнений.

Исследование факторов риска, связанных с ПР у женщин с ИЦН, помогло определить меры профилактики в этой области. Были разработаны практические рекомендации по ведению беременности для группы высокого риска ПР у женщин с ИЦН.

Автор предоставил убедительные данные и обоснованные выводы, которые соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Значимость выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики. Благодаря верному методологическому подходу автора к решению задач, большому числу наблюдений, статистической обработке и анализу данных, удалось получить новые ценные результаты для теоретического и практического акушерства и гинекологии. Были выявлены дополнительные факторы риска развития ПР у женщин с ИЦН, что делает выводы и практические рекомендации весьма убедительными.

С помощью бинарной логистической регрессии из 129 факторов были выбраны четыре ключевых показателя, которые вместе определили высокую вероятность ПР. Это - уровень

иммуноглобулина А к прогестерону; уровень иммуноглобулина G к бензо[а]пирену; длина шейки матки менее 25 мм; активное курение.

На основе полученных данных была создана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности». Ее тестирование на независимой выборке показало 86,1% чувствительность и 74,3% специфичность в определении группы высокого риска развития ПР.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки. Диссертация Беглова Дмитрия Евгеньевича была написана в ходе основной научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой в ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Работа посвящена проблеме репродуктивного здоровья женщин Кузбасса в разные возрастные периоды.

Научная новизна работы. В исследовании уточнены представления о причинах и механизмах развития ПР у беременных с ИЦН. Впервые показано, что у женщин с ИЦН наблюдаются более низкие уровни прогестерона в крови при более высоких уровнях иммуноглобулинов классов А и G к эстрадиолу и бензо[а]пирену, а также иммуноглобулина класса G к прогестерону. Обнаружена прямая корреляционная связь 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 реализации ПР уменьшается.

В рамках исследования впервые обнаружено, что у беременных с ИЦН, которые курят активно, наблюдаются более высокие показатели иммуноглобулинов класса А и G к эстрадиолу и бензо[а]пирену и иммуноглобулина класса G к прогестерону по сравнению с пациентками группы сравнения. У беременных, подвергающихся пассивному курению, выявлены повышенные показатели только иммуноглобулинов класса G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену. Диссертантом еще раз было доказано, что факторами риска ПР у женщин с ИЦН является не только активное, но и пассивное курение. Важными показателями также служат уровни антител: иммуноглобулин А к прогестерону > 2 у. е. и иммуноглобулин G к ВаР > 9 у. е.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики. Данные изучения дополнительных факторов риска ПР (наряду с укорочением шейки матки), полученные в результате научного исследования, использованы для разработки алгоритма профилактики ПР в регионе. Этот алгоритм позволяет определить индивидуальный риск и принять соответствующие меры. Благодаря алгоритму, удалось уменьшить общее количество ПР, включая ранние и экстремально ранние сроки гестации. Также отмечено снижение показателя младенческой смертности, частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и гипоксически-ишемического поражения головного мозга у недоношенных новорождённых при уменьшении потребности в искусственной вентиляции лёгких.

Оценка содержания диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением объекта и методов исследования, 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, приложений. Текст диссертации иллюстрирован 32 таблицами и 30 рисунками, что облегчает понимание и восприятие изложенного материала.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность изучаемой проблемы. На основе чётко сформулированных аргументов об актуальности, новизне и практической значимости исследования в этом разделе корректно поставлены цель и задачи работы.

В Обзоре литературы подробно изложены современные представления о патогенетических механизмах ПР и ИЦН, детально рассмотрены эндокринные химические дизрапторы и их влияние на формирование ИЦН с реализацией в ПР на достаточном объеме литературных источников, включенных в международные базы данных, из которых, к сожалению, только 13% принадлежат отечественным ученым. В контраверсионном стиле диссертантом представлена информация об эффективности различных способов коррекции ИЦН и их сочетаний с вагинальным прогестероном. Обзор завершается кратким резюме, где сформулированы недостаточно изученные и перспективные аспекты проблемы.

Во второй главе подробно изложена программа, база, контингент, материалы и методы проведённого в 4 этапа исследования. Автором представлена организация цервикального скрининга у беременных Кемеровской области - Кузбасса. В исследование на первом этапе вошли 11 500 женщин, которым проведен второй УЗ-скрининг в сроки 18,0-20,6 недель гестации, разделенных в последующем на группы с учетом четких критериев включения, невключения, исключения.

В третьей главе результатов собственных исследований подробно представлена общая клиничко-анамнестическая характеристика женщин с ИЦН в сравнении с пациентками, не имевшими такового акушерского осложнения.

Четвёртая глава содержит данные о распространённости ИЦН и ПР в Кузбассе. В ней проведён детальный анализ, изложены установленные автором клиничко-анамнестические факторы риска ПР с учетом сроков гестации. Автор пришел к выводу, что различные подгруппы ПР имеют разные профили и факторы риска, что подчеркивает необходимость дифференцированного выбора стратегий и поиска новых возможных предикторов ПР. Особый научный интерес имеет исследование содержания в крови прогестерона, эстрадиола, иммуноглобулинов классов А, G к половым стероидам и бензо[а]пирену в крови курящих женщин с ИЦН, проживающих в регионе с высокой загрязненностью окружающей среды.

В пятой главе описан алгоритм прогнозирования и профилактики ПР у беременных с ИЦН. На основании разработанной информационной базы данных из 129 предикторов выбраны четыре («короткая» шейка матки, активное курение, уровень IgA г P_g и IgG к ВаР), позволяющие прогнозировать риск ПР. Автором показана эффективность алгоритма прогнозирования и профилактики ПР на независимой выборке, а также сравнительный анализ применения вагинального прогестерона в сочетании с акушерским куполообразным пессарием или серкляжем у беременных из группы высокого риска ПР.

В шестой главе автор обсуждает полученные результаты, проводит их детальный анализ и сравнивает с данными современной литературы. Интерпретация результатов демонстрирует самостоятельность и критическое мышление, а также способность автора обосновывать собственную позицию по изучаемому вопросу.

Заключение включает выводы и практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Выводы сформулированы логично, последовательно, обоснованы достаточным фактическим клиническим материалом, отражают содержание работы и представляют ценность для науки и практики.

Личный вклад диссертанта в наиболее значимые результаты. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, отличаются высокой степенью достоверности и обоснованности. В работе применены современные методы исследования, которые соответствуют поставленным целям и задачам и позволяют объективно оценить полученные результаты. Статистическая обработка данных проведена с использованием общепринятых критериев и компьютерного анализа.

Автореферат соответствует тексту диссертации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 13 печатных работах, из них 1 - в материалах зарубежной печати, 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, отнесенных к категории К1 и К2, и 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, однако в процессе изучения работы возникли следующие вопросы:

1. Реально ли в клинической практике определение содержания антител Ig класса А к прогестерону и класса G к бензо[а]пирену как значимых предикторов риска ПР?
2. Чем обусловлены различия уровней иммуноглобулинов классов А и G к половым стероидам и бензо[а]пирену у активно и пассивно курящих женщин?

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.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом
дополнительного профессионального образования

Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

«Алтайский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук (3.1.4 – акушерство и гинекология),
профессор


Ремнева Ольга Васильевна

Подпись д.м.н., профессора Ремневой Ольги Васильевны заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ,
кандидат медицинских наук, доцент


Михеева Наталия Михайловна

«05» декабря 2024



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России),
656038, Алтайский край, город Барнаул, проспект Ленина, дом 40.
Телефон: +7 (3852) 566-800, e-mail: rector@asmu.ru, <https://www.asmu.ru>