

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Малышкиной Анны Ивановны на диссертационную работу Ивановой Лидии Алексеевны на тему: «Перинатальные потери: патогенетические подходы к прогнозированию и профилактике», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4 – акушерство и гинекология и 3.1.21 - педиатрия

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Ивановой Л.А. посвящено решению чрезвычайно актуальной проблемы современного здравоохранения – снижению перинатальных потерь. Несмотря на то, что перинатальная смертность за последние годы в Российской Федерации в целом имеет отчетливую положительную динамику, в ряде субъектов России (Брянской, Новгородской, Вологодской областях, республиках Ингушетия, Марий Эл, Забайкальском и Хабаровском краях, Еврейской автономной области и Чукотском автономном округе) показатель перинатальной смертности остается высоким и составляет более 10%. Также следует отметить, что на фоне снижения ранней неонатальной смертности, уровень мертворождений остается достаточно стабильным. Кроме того, течение перинатального периода определяет потенциал здоровья ребенка на всю его дальнейшую жизнь, а перинатальная патология является причиной большинства детских заболеваний и практически всей детской инвалидности. В связи с этим необходимо обеспечить благоприятные условия течения беременности и

родов, в том числе путем своевременного выявления факторов риска акушерских осложнений и перинатальных потерь.

Несмотря на то, что в последние годы стремительно развиваются методы хирургической коррекции аномалий развития в течение первых суток жизни новорожденного, смертность новорожденных детей в послеоперационном периоде по сей день остается высокой. Традиционно считается, что смертность детей, прооперированных в первые дни жизни, зависит от тяжести аномалии развития и срока беременности при рождении. Основные исследования посвящены разработке новых оперативных методик, срокам оперативного вмешательства и фармакологической ассистенции, остальные возможные факторы риска изучены в меньшей степени.

Все указанное выше делает диссертационную научно-исследовательскую работу Л.А. Ивановой весьма актуальной и значимой.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, являются достаточно обоснованными и статистически аргументированными. Диссертантом четко сформулирована цель работы: разработка и внедрение патогенетически обоснованной системы прогнозирования и профилактики перинатальных потерь, основанной на комплексном ретроспективном клинико-лабораторном анализе для снижения частоты мертворождений и ранней неонатальной смерти.

Определенные автором 6 задач сформулированы корректно и направлены на последовательное и логичное достижение поставленной цели.

Применение четырех методологических этапов с анализом значительного числа анамнестических, клинико-лабораторных показателей и данных инструментальных исследований позволило диссертанту получить значимые для науки и практики результаты.

На первом этапе, для создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь, был проведен комплексный анализ

течения беременности и родов 1076 беременных женщин (606 женщин с перинатальной гибелью плода и 470 женщин, родивших живых детей, которые пережили 7 суток перинатального периода).

На втором этапе для определения факторов, предрасполагающих к рождению ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар на 1 и/или 5 минуте, был проведен ретроспективный анализ медицинской документации у 12342 женщин, родоразрешенных в Перинатальном центре Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета. В основную группу вошли 272 (2,2%) пациентки, дети которых при рождении имели оценку по шкале Апгар на первой и/или пятой минуте 6 баллов и менее, в контрольную - 12070 (97,8%) пациенток, родивших детей с оценкой по шкале Апгар на первой и пятой минуте 7 баллов и более.

На третьем этапе проведено определение ценности системы прогнозирования преждевременных родов, существующей в настоящее время, в исследование вошли 37 пациенток, родивших недоношенных детей и 437 пациенток, родивших доношенных детей. Всем пациенткам проводился компьютерный расчет риска спонтанных родов до 34 недель беременности в системе ASTRAYA, которая рутинно применяется в акушерской практике.

Четвертый этап работы включал разработку комплекса мер по снижению ранних неонатальных потерь у новорожденных с аномалиями развития и состояниями, потребовавшими оперативных вмешательств в течение первых 7 дней жизни. В исследование были включены дети, рожденные пациентками Перинатального центра Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета, а также новорожденные, переведенные из других родовспомогательных учреждений. В исследование вошли 364 новорожденных ребенка, которые были разделены на две группы: основную (77 детей) – погибшие в неонатальном периоде (до 28 суток жизни), и контрольную (287 детей) - переживших неонатальный период.

Выводы диссертации вытекают из основных положений, представленных автором на защиту, имеют бесспорное научное и практическое значение. Обоснованность научных положений обусловлена достаточным числом пациентов, профессиональным применением методов математической статистики, корреляционного и дискриминантного анализов. Степень доказанности полученных выводов не вызывает сомнений.

Научная новизна

В диссертационной работе Л.А. Ивановой создана научно обоснованная статистически значимая четырехэтапная система прогнозирования перинатальных потерь. Впервые, на основании ретроспективного анализ течения беременности и родов более чем у 600 пациенток с перинатальными потерями определены значимые предикторы мертворождения и ранней неонатальной смерти.

Впервые определен комплекс клинико-anamnestических показателей, повышающих риск преждевременных родов и рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени. В работе определены показатели, достоверно повышающие риск летального исхода в послеоперационном периоде у детей, прооперированных в раннем неонатальном периоде. Впервые изучены особенности прижизненного патоморфологического исследования последа у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде и определено, что факторами риска смерти в неонатальном периоде являются восходящее инфицирование III стадии и хламидийный хориодецидуит.

Впервые установлено, что причиной смерти большинства новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде, является вирусная, бактериальная, вирусно-бактериальная инфекция и определен спектр микроорганизмов, являющихся наиболее частой причиной инфекционных осложнений.

Теоретическая значимость работы

Автором проанализирована структура перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, при этом впервые проведено сравнение данных официальных статистических отчетов с годовыми отчетами Ленинградского Областного Патолого-анатомического Бюро, основанными на результатах гистологического исследования последа и патологоанатомического исследования плода/новорожденного. Установлен актуальный спектр социальных, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных показателей, которые могут быть использованы для прогнозирования перинатальных потерь.

Предложенная автором система прогностических акушерских моделей дает возможность акушеру-гинекологу выделить в популяции беременных женщин группу риска по перинатальным потерям и, как следствие, обоснованно применить разработанные Минздравом России клинические рекомендации по профилактике и лечению гипертензионных расстройств, невынашивания беременности, преждевременных родов, а также обеспечить рациональную маршрутизацию для родоразрешения.

Для снижения ранней неонатальной смертности автором впервые на основании дискриминантного анализа построена высокоинформативная модель прогнозирования риска рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени.

Практическая значимость работы

В диссертационной работе Ивановой Л.А. созданы статистические базы данных с возможностью их использования для прогнозирования перинатальных потерь, преждевременных родов и других патологических состояний. Для всех женщин, имеющих высокий риск досрочного прерывания беременности, разработан алгоритм дополнительного обследования для выявления во втором триместре Human herpesvirus 1, 2, Chlamydia trachomatis, а также патогенной и условно-патогенной

микрофлоры (посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам).

Для ранней диагностики плацентарной патологии и улучшения перинатальных исходов автором разработана и внедрена методика двухэтапного исследования последа: в родовспомогательном учреждении в течение первых 2 часов после родоразрешения и в патологоанатомической лаборатории в течение первых 2-3 дней. Разработанная система дает возможность проведения своевременной профилактики, а при необходимости, и рациональной терапии восходящей бактериальной инфекции как у матери, так и у новорожденного.

Сведения о внедрении в практику полученных результатов

Основные результаты диссертационного исследования Л.А. Ивановой по теме «Перинатальные потери: патогенетические подходы к прогнозированию и профилактике» внедрены в работу клиники и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М.Кирова МО РФ, в работу клиники и в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, в работу Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Родильный дом №13», СПб ГБУЗ «Родильный дом №16», ГБУЗ «Всеволожская клиническая межрайонная больница» «Всеволожский родильный дом».

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертации опубликовано 56 печатных работ, в том числе 26 научных работ в рецензируемых научных журналах из списка ВАК, по материалам диссертации получен 1 патент на изобретение «Способ прогнозирования перинатальной гибели плода» (Патент РФ №12443/9, 17.11.

2017) и 5 свидетельств о государственной регистрации баз данных, внедрены 2 рационализаторских предложения. Материалы, представленные в публикациях, отражают основные результаты диссертационного исследования.

Соответствие содержания диссертации указанной на титульном листе специальности

Содержание диссертационной работы Ивановой Лидии Алексеевны «Перинатальные потери: патогенетические подходы к прогнозированию и профилактике» соответствует специальностям 3.1.4 – акушерство и гинекология и 3.1.21 - педиатрия, указанным на титульном листе.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 358 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 111 таблицами и 113 рисунками. Структурно работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследуемых лиц и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 564 источников: 467 отечественных и 97 иностранных.

Во **введении** обоснована актуальность выбранной темы, новизна, научная и практическая значимость, представлены данные об апробации результатов. Также в данной главе подробно описан дизайн исследования, методология его проведения, критерии включения, невключения и исключения. Относительно каждого методологического этапа обоснованы и представлены использованные в диссертации клинико-лабораторные методы исследования. В главе описаны и аргументированы использованные методы статистического анализа полученных результатов.

Глава 1 – обзор литературы. Глава написана хорошим литературным языком и представляет собой развернутый аналитический обзор источников

по вопросам этиологии, патогенеза и диагностики перинатальных потерь. Особое внимание в обзоре литературы уделено строению плаценты и плацентарной патологии: классификации, этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, а также роли в генезе перинатальных потерь. Также проведен анализ литературных данных, посвященных вопросу возможности предотвращения ранних неонатальных потерь, а также хирургическому лечению новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Глава 2 – клиническая характеристика обследованных групп. В главе представлена исчерпывающая клиническая характеристика пациенток всех четырех этапов диссертационной работы. На первом этапе исследование проводилось для последующего создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь; на втором этапе - определения факторов, предрасполагающих к рождению ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар на 1 и/или 5 минуте; на третьем этапе – для определения ценности системы прогнозирования преждевременных родов, существующей в настоящее время, на четвертом этапе – для разработки комплекса мер по снижению неонатальной смертности у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде.

Глава 3 посвящена анализу динамики и структуры перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2006-2022 годах. В главе представлен анализ перинатальной смертности в зависимости от массы тела ребенка и от конкретных заболеваний перинатального периода. На диаграммах проиллюстрирована динамика причин перинатальных потерь за анализируемый период. Обнаружены дефекты ведения медицинской документации, не позволяющие определять реальные причины гибели детей в перинатальном периоде.

Глава 4 - разработка алгоритма системы прогнозирования перинатальных потерь. В данной главе на основании многофакторного дискриминантного анализа течения беременностей, родов, послеродового периода и первых дней жизни новорожденного разработана система

прогнозирования перинатальных потерь. Изначально в главе рассмотрена система прогнозирования беременности высокого риска, используемая в настоящее время, отмечены ее недостатки. Далее определены показатели, которые в различные сроки беременности, в родах и послеродовом периоде имели статистически значимую связь с мертворождением и ранней неонатальной смертью.

Глава 5 посвящена разработке патогенетически обоснованного комплекса мер по снижению ранней неонатальной смертности – разработке системы прогнозирования преждевременных родов и рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени, определению значимости мекониальной окраски околоплодных вод и длительности безводного промежутка для прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени. Также в главе представлена разработанная автором методика двухэтапного исследования последа в родовспомогательном учреждении и патологоанатомической лаборатории.

Глава 6 посвящена определению факторов риска и разработке комплекса мер по снижению ранней неонатальной и неонатальной смертности у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде.

В главе 7 проведено обсуждение полученных результатов и сопоставление их с многочисленными данными современных литературных источников.

Сформулированные в диссертационной работе Ивановой Л.А. выводы и практические рекомендации основаны на результатах выполненного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Л.А. Ивановой соответствует паспорту специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология по направлениям исследования: 3. Перинатальный период жизни ребенка, 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, 6 -

Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных; паспорту специальности 3.1.21 – педиатрия по направлению исследований: 3. Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации не имеется. В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, требующие уточнения:

1. На основании чего в диссертационной работе метод дискриминантного анализа (рутинный метод многомерного статистического анализа) отнесен к категории технологий искусственного интеллекта?

2. Каковы результаты внедрения предлагаемых автором методов профилактики перинатальных потерь, в т.ч. после оперативных вмешательств у новорожденных в течение первых 7 суток жизни, на территории субъекта РФ, где выполнялась данная работа?

Заключение

Диссертация Ивановой Лидии Алексеевны «Перинатальные потери: патогенетические подходы к прогнозированию и профилактике», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4 – акушерство и гинекология т 3.1.21 - педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая важное научно-практическое значение – разработаны пути профилактики перинатальных потерь, в т.ч., после хирургических вмешательств в течение первых 7 суток жизни новорожденного.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, уровню его исполнения, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и возможности практического использования полученных научных данных

представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. N 842 (в редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4 – акушерство и гинекология и 3.1.21 - педиатрия.

Официальный оппонент:

директор федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук (3.1.4. – Акушерство и гинекология), профессор

Малышкина Анна Ивановна

Подпись д.м.н., проф. Малышкиной А.И. заверяю:
Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
к.м.н.

Матвеева Екатерина Александровна

153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

Тел.: 8(4932)336263

E-mail: anna_im@mail.ru «25» января 2024 г.

