

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

20 23 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Диссертация «Персонафицированный подход к тактике ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Песегова Светлана Вячеславовна, 1994 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности – Акушерство и гинекология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1587/Ао от 27.12.2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

С 2022 года работает в должности ассистента кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по настоящее время.

Научный руководитель/научный консультант:

Тимохина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Персонализированный подход к тактике ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология, принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Песеговой С.В. на тему «Персонализированный подход к тактике ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью» по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология, является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует

требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Методология исследования построена в соответствии с поставленной целью и с учетом анализа научной литературы по теме диссертационной работы. Автором были использованы современные методы клинического и лабораторного обследования, позволяющие полностью выполнить поставленные задачи исследования. Для оценки статистической значимости полученных результатов были использованы современные методы статистического анализа. Полученные результаты согласуются с зарубежными и отечественными научными работами. Материал корректно оформлен, изложен доступным языком и дополнен иллюстрациями.

• **Актуальность темы диссертационного исследования**

Преждевременные роды остаются одной из распространенных и сложных проблем в современном акушерстве, на долю которой приходится около 70% неонатальной и младенческой заболеваемости и смертности. В течение последнего десятилетия частота преждевременных родов неуклонно растет и составляет 5-13% в различных странах мира.

Недоношенные дети подвержены высокому риску развития таких осложнений, как респираторный дистресс-синдром, некротический энтероколит, внутримозговое кровоизлияние и церебральный паралич. По мере взросления недоношенные дети подвергаются повышенному риску потери зрения и слуха, умственной отсталости, когнитивных нарушений и хронических заболеваний, таких как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

Преждевременные роды являются полиэтиологическим акушерским синдромом, развивающимся под влиянием большого числа генетических, биологических/биофизических, психосоциальных и экологических факторов.

Основной причиной потери беременности во втором триместре и ранних преждевременных родов является истмико-цервикальная недостаточность, которая осложняет до 1% всех беременностей.

Одним из патогенетических механизмов развития истмико-цервикальной недостаточности является нарушение барьерной функции шейки матки и цервикального канала и присоединение интраамниальной инфекции/воспаления.

Результаты ранее проведенных исследований показывают, что у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью происходит преждевременное созревание шейки матки и дилатация цервикального канала под действием веществ, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины - 6 и 8 (IL-6, IL-8), вызывают синтез простагландинов, которые стимулируют маточные сокращения, размягчение шейки матки и ослабление плодных оболочек, а противовоспалительные цитокины, напротив, предотвращают данные изменения. В течение беременности важна иммунная регуляция для поддержания оптимального соотношения и баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами для пролонгирования и успешного завершения беременности.

Матриксная металлопротеиназа - 8 (MMP-8) содержится в гранулах зрелых нейтрофилов, которые первыми попадают в очаг воспаления. MMP-8 разрушает внеклеточный матрикс шейки матки, и приводит к еще большему ее укорочению и расширению цервикального канала, что в конечном итоге приводит к развитию спонтанных преждевременных родов.

Доказано, что для прогнозирования ПР можно использовать следующие маркеры, участвующие в преждевременном созревании шейки матки: IL-6, IL-8, MMP-8, тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP)-1 и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF).

Однако, на сегодняшний день, роль этих маркеров в прогнозировании преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью изучена недостаточно, особенно локально в образцах цервикальной слизи и нет единого подхода к выбору инвазивных и консервативных методов коррекции.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор работы непосредственно участвовал в выборе направления и темы исследования, подготовке обзора современной литературы и разработке цели, задач и дизайна исследования. Песегова С.В. самостоятельно осуществляла отбор

пациенток для исследования, забор материала при гинекологическом осмотре для определения концентраций маркеров интраамниального воспаления в цервикальной жидкости методом иммуноферментного анализа. Автором лично проводился анализ клинико-анамнестических данных; заполнение базы данных, аналитическая и статистическая обработка клинических и лабораторных результатов; систематизация и интерпретация данных; научное обоснование и обобщение полученных результатов и выводов. Автором подготовлены и опубликованы научные статьи по диссертационной работе в научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых SCOPUS. В результате проведенного исследования и анализа полученных данных разработан алгоритм персонифицированного подхода при выборе тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью на основании определения концентраций маркеров интраамниального воспаления в цервикальной жидкости.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Представленная на защиту научно-квалификационная работа (диссертация) выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предполагала разработку дизайна исследования, определение достаточного объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных. Для проведения исследовательской работы использованы современные лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Автором проделана большая работа по клинико-лабораторному обследованию 95 беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и 31 пациентки без данного осложнения. Выводы и практические рекомендации, полученные в ходе проведения исследования, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором данных.

Проведена проверка первичной документации на основании распоряжения от «24» октября 2022 г. №321/Р (копии историй беременности и родов, протоколы

исследований, информированные согласия пациенток, индивидуальные регистрационные карты, база данных).

• Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые исследованы уровни маркеров интраамниального воспаления (IL-6, IL-8, ММР-8) в цервикальной жидкости при различных методах коррекции истмико-цервикальной недостаточности: цервикальный серкляж, акушерский пессарий и микронизированный прогестерон.

Показаны статистически значимые различия в концентрации данных маркеров при беременности, осложненной истмико-цервикальной недостаточностью и без данного осложнения.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем маркеров интраамниального воспаления у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и сроком завершения беременности.

Построены прогностические модели и рассчитаны пороговые величины IL-6, IL-8, ММР-8 в цервикальной жидкости, свидетельствующие о неблагоприятном сроке родоразрешения (до 32 недель гестации).

• Практическая значимость проведенных исследований

На основании полученных пороговых концентраций маркеров интраамниального воспаления разработан алгоритм персонализированного подхода к выбору метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Определение концентраций IL-6, IL-8, ММР-8 в цервикальной жидкости может быть использовано в практической медицине на этапе принятия решения о выборе метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности: консервативное ведение препаратами прогестерона или инвазивные методы коррекции. С помощью определения данных маркеров возможно выявление явного или скрытого воспалительного процесса в гестационных тканях наряду с общепринятыми методами диагностики согласно клиническим рекомендациям.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

С высокой диагностической точностью установлены критические значения IL-6, IL-8, ММР-8, позволяющие спрогнозировать срок родов (до и после 32

недель гестации). Установленные пороговые величины данных маркеров могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятного срока завершения беременности, а также для определения тактики ведения беременности при истмико-цервикальной недостаточности.

В работе обосновано включение определения уровня маркеров интраамниального воспаления в цервикальной жидкости в план обследования беременных с истмико-цервикальной недостаточностью перед проведением ее коррекции с целью определения возможного скрытого или явного воспалительного процесса в гестационных тканях, а также для принятия решения о методе коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены и используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по направлению «Акушерство и гинекология» (акт внедрения №156 от 17.11.2022г.).

Полученные пороговые значения уровней маркеров интраамниального воспаления используются в клинической практике Перинатального центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» при ведении беременности, осложненной истмико-цервикальной недостаточностью и выборе ее метода коррекции согласно разработанному алгоритму (акт внедрения №157 от 17.11.2022г.).

• Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Персонифицированный подход к тактике ведения беременных с

истмико-цервикальной недостаточностью» (исполнитель – Песегова Светлана Вячеславовна).

Выписка из протокола № 31-20 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) от 11.11.2020 года

• Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация «Персонафицированный подход к тактике ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью» соответствует паспорту специальности: 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки), области исследования специальности: пункты 2 и 4.

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) **Песегова С.В., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н.** Анализ эффективности методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты когортного исследования // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** - 2022. - Т. 9. - №1. - С. 33-40. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-1-33-40.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., **Песегова С.В.**, Белоусова В.С., Самойлова Ю.А. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной

недостаточности: результаты ретроспективного исследования. **Акушерство и гинекология.** 2021; 8: 86-92. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.86-92>;

2) Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., **Песегова С.В.** Роль иммунологических маркеров в прогнозировании течения и исходов беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. **Акушерство и гинекология.** 2022; 10: 50-57. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.50-57>.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Эффективность современных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты ретроспективного исследования», стр. 157-158, Материалы конгресса «XV Международный конгресс по репродуктивной медицине» М., 2021 – 290 с. ISBN 978–5-906484–60-4;

2) **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Эффективность цервикального серкляжа и акушерского pessaria при коррекции истмико-цервикальной недостаточности», стр. 103-104, Сборник тезисов XXVII Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» М., 2021 – 192 с. ISBN 978–5–6046126–0–6;

3) **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Исходы беременности и результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности», стр. 38-39, Материалы Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIV региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» М., 2021 – 149 с. ISBN 978–5–6046126–1–3;

4) **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М. «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», стр. 39-40, Материалы XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум правления РОАГ М., 2022 – 234 с. ISBN 978–5–6046126–4–4;

5) **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М. «Оценка эффективности современных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты ретроспективного исследования», стр. 35, Материалы форума XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя - 2021» Москва, 2021 – 171 с. ISBN 978–5–906484–64–2;

6) **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Значение матриксной металлопротеиназы-8 в прогнозировании исходов беременности», стр. 62-63, Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» М., 2022 – 146 с. ISBN 978–5–6046126–33–7;

7) **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М. «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», стр. 39-40, Материалы XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум правления РОАГ М., 2022 – 234 с. ISBN 978–5–6046126–4–4.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) IX ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения - 2021» (Москва, май 2021г.);

2) XXIII Международном конгрессе "Здоровье и образование в XXI веке" «COVID-19» Вчера-Сегодня-Завтра (медико-социальная проблема) (Москва, декабрь 2021г.);

3) X юбилейной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2022» (Москва, май 2022г.);

4) XVII Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины. Современная перинатология: организация, технологии, качество (Москва, октябрь 2022г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Песеговой Светланы Вячеславовны на тему «Персонафицированный подход к тактике ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.


Заключение принято на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6 от 21 декабря 2022 года.

Председательствующий на заседании

заведующий кафедрой акушерства,
гинекологии и перинатологии Института
клинической медицины им. Н.В. Склифосовского,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет),
член-корреспондент РАН, профессор



И.В. Игнатко