

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета фгаоу во «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сичинава Лали Григорьевны (специальность 14.01.01 – Акушерство и гинекология) на диссертационную работу Кузнецова Антона Сергеевича «Дифференцированный подход к тактике ведения и лечения беременных при рецидивирующих ретрохориальных гематомах», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность исследования

Диссертационная работа Кузнецова Антона Сергеевича посвящена актуальной проблеме синдрома потери плода, в связи с тенденцией к возрастанию частоты данной патологии в России и в мире (15-27%), увеличению доли сверххранних и ранних преждевременных родов, числа соматически и репродуктивно отягощенных женщин и супружеских пар с привычным невынашиванием беременности. Медицинская и социальная значимость проблемы невынашивания беременности, влияние ее на показатели перинатальной заболеваемости и смертности и репродуктивное здоровье женщин ставит научные исследования в этой области в ряд важнейших задач современной фундаментальной и клинической медицины. Важность для медицинской науки и здравоохранения темы диссертационной работы Кузнецова А.С. определяется высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов при беременности, осложненной рецидивирующими

работы Кузнецова А.С. определяется высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов при беременности, осложненной рецидивирующими маточно-плацентарными кровотечениями, являющихся не только клиническим проявлением начавшегося прерывания, сверхранных и ранних преждевременных родов, но и создающими крайне неблагоприятный фон для последующего течения гестационного процесса при ее прогрессировании (хориоамнионит, истмико-цервикальная недостаточность, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, внутриутробное инфицирование).

Существуют контраверсивные точки зрения о вкладе ретрохориальной гематомы, выявляемой в I триместре гестации в частоту репродуктивных потерь, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода. По данным ряда авторов, даже возникновение РХГ только в ранние сроки гестации повышает риск развития истмико-цервикальной недостаточности в 2,6 раз; задержки роста плода в 4 раза, преждевременных родов в 4 раза, родоразрешения путем кесарева сечения – в 2,8 раз. В то же время, повторное возникновение РХГ во втором и третьем триместрах гестации, является еще более неблагоприятным фактором в отношении прерывания беременности и плацентоассоциированных осложнений. Рецидивирующие ретрохориальные гематомы значительно повышают риск преждевременных родов, особенно в сроки до 28 недель. Безусловно, в определении исхода беременности, помимо локальных внутриматочных кровоизлияний, играют роль системный и локальный воспалительный ответ, тромбофилические состояния (наследственно обусловленные или приобретенные), эндотелиальная дисфункция, цитокиновая дисфункция, нарушенный синтез факторов роста. Соответственно, определение маркеров данных патологических процессов, наряду с клинико-анамнестическим статусом пациентки, помогает стратифицировать риск неблагоприятных исходов беременности.

В связи с этим, исследование представленное в диссертационной работе Кузнецова А.С., посвященное изучению диагностической и прогностической значимости повторяющихся хориодецидуальных кровотечений является актуальным для современного акушерства, а решение данной клинической проблемы позволит снизить частоту репродуктивных потерь, перинатальную заболеваемость и летальность.

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

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении угрожающего прерывания беременности и привычной ее потери, частота самопроизвольных выкидышей остается стабильной и достаточно высокой. Так, по данным разных авторов она составляет от 2% до 55%, достигая в I триместре 50%. Частота позднего невынашивания (потери беременности во II триместре, от 13 до 22 полных недели) составляет 2%. При положительном тесте на беременность в дальнейшем риск потерять беременность около 12%. В 25–57% наблюдений генез самопроизвольного выкидыша остается неустановленным. В связи с этим, диссертационная работа Кузнецова А.С. «Дифференцированный подход к тактике ведения и лечения беременных при рецидивирующих ретрохориальных гематомах» своевременна и имеет большое медико-социальное значение.

Диссертационная работа Кузнецова А.С. построена по общепринятой для научных трудов структуре: оглавление, введение, обзор литературы, методы и материалы обследования и клиническая характеристика обследованных беременных, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, изложена хорошим литературным языком, легко читается, оснащена обширным иллюстративным материалом.

Все таблицы, рисунки, представленные в работе, высокоинформативны, имеют соответствующие комментарии.

Автором проведен подробный анализ литературных 189 источников, представленных 69 отечественными и 120 зарубежными авторами, сопоставлены результаты с данными российских и зарубежных исследований по соответствующей тематике. Критический анализ использованной литературы позволил автору четко сформулировать цель и задачи научного исследования, направленные на разработку дифференцированного подхода к акушерской тактике при рецидивирующих ретрохориальных гематомах с целью снижения перинатальных потерь и перинатальной заболеваемости.

В настоящей работе был применен комплекс современных методов исследования – клинических, инструментальных, биохимических и гормональных. В качестве оптимального варианта дизайна исследования, проводимого с целью разработки дифференцированного подхода к акушерской тактике при рецидивирующих ретрохориальных гематомах, выбрано когортное проспективное исследование по типу случай-контроль. В исследование, проводимое в 2 этапа, было включено 219 беременных в сроки с 6 недель гестации и до родоразрешения. На **1 этапе** было выделено 3 группы женщин, на основании результатов клинического обследования и данных УЗИ: 104 беременных женщины с рецидивирующей ретрохориальной гематомой (*основная группа*), 80 беременных с РХГ, проявлявшейся только на ранних сроках беременности (6-12 недель включительно) (*группа сравнения*) и 35 проспективно обследованных пациенток с неосложнённой беременностью, не имеющих значимой экстрагенитальной патологии и отягощенных факторов акушерско-гинекологического анамнеза (*контрольная группа*). На **2 этапе** из 104 беременных с рецидивирующей РХГ были выделены 2 группы. В *группу А* были включены 54 женщины в сроки гестации 20-40 недель, беременность у которых была проведена на основании полученных данных комплексного клиничко-лабораторного и эхографического обследования, с применением

персонализированного подхода в зависимости от превалирующего и сопутствующих этиопатогенетических факторов с обязательным оформлением письменного информированного согласия пациенток. Группу *Б* составили 50 беременных с рецидивированием РХГ, также обследованных согласно выработанному дизайну с применением всех методов, но беременность у которых велась согласно принятым регламентирующим документам.

В диссертации Кузнецова А.С. доказано, что у беременных с ретрохориальной гематомой в первом триместре вследствие нарушений процесса плацентации, гормональных и гемостазиологических нарушений развивается плацентарная недостаточность, признаками которой являются СЗРП (преимущественно I степени, симметричной формы), нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод, гипоксия плода. Однако, с большей частотой нарушения внутриутробного состояния плода, клинико-инструментальные признаки плацентарной недостаточности, невынашивания беременности отмечаются при рецидивирующих маточно-плацентарных кровотечениях и РХГ. Данный факт указывает на особую значимость прогнозирования, ранней диагностики и своевременной патогенетической терапии тех нарушений, которые приводят к повторному формированию РХГ. На основании анализа полученных клинических и лабораторных данных автор показал, что неблагоприятными маркерами рецидивирования РХГ, является ее множественная локализация, замедление процессов организации гематомы, большой объем гематомы, раннее мало- и многоводие, признаки ВУИ, нарушения кровотока в маточных артериях, изменения структуры хориона, его истончением, предлежание плаценты, ранние признаки СЗРП, нарушения частоты сердечных сокращений эмбриона/плода. Кузнецовым А.С. в результате проведенного исследования обоснованно доказано, что комплексный подход к прогнозированию, выявлению прогностических маркеров повторных маточно-плацентарных кровоизлияний, концепции лечения в зависимости от установленных

потенциальных причин и тактике ведения пациенток с данной патологией позволяет снизить угрожающих преждевременных родов - в 2,01 раза, сверхранных и ранних преждевременных родов (до 28 недели) - в 4,9 раза, преждевременных родов до 36 недель – в 5 раз, плацентарной недостаточности - в 5,9 раз; а также избежать развития декомпенсированной ПН и мертворождения. Значимо снижается и частота осложнений родов и послеродового периода.

Достаточный фактический материал, современный комплекс исследований, статистическая обработка результатов позволили автору сделать аргументированные выводы и дать практические рекомендации. Следует отметить хорошо продуманный дизайн исследования, его логичность, последовательность, обоснованность, включение современных методов исследования и обработки результатов, хорошую иллюстрацию методик исследования, что заслуживает высокой оценки. Автором произведено подробное описание всех методик и технологий, используемых при выполнении данного научного исследования.

Результаты исследования полностью раскрывают поставленные в диссертации задачи. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из поставленных целей и задач исследования, а также полученных результатов.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов.

Работа выполнена в соответствии с дизайном исследования, представленным в методической части диссертационного исследования. Достаточное количество наблюдений, использование широкого арсенала современных клинико-инструментальных методов исследования, применение статистических подходов, адекватных решаемой задаче, свидетельствуют о достоверности полученных результатов и выводов.

В диссертационной работе впервые проведен комплексный клинико-лабораторный и инструментальный анализ особенностей течения беременности, данных эхографии и доплерометрии, биохимических, иммунологических и инфекционно-воспалительных показателей состояния системы мать-плацента-плод при рецидивирующих внутриматочных (ретрохориальных) гематомах, являющихся одной из основных причин репродуктивных потерь, ранних преждевременных родов, высокой перинатальной заболеваемости и летальности.

Впервые установлена значимость иммуно-воспалительных факторов в генезе вторичных осложнений при рецидивировании РХГ. Определены основные изменения гемостазиологических, тромбгеморрагических показателей, требующих проведения корригирующей терапии. Кузнецовым А.С. показано, что у беременных с рецидивирующими ретрохориальными гематомами отмечается более высокая частота встречаемости снижения уровня ХГЧ в I и II триместрах, PAPP-A, неконъюгированного эстриола, АФП, по сравнению с группой женщин с неосложненной гестацией и с гематомой ранних сроков беременности, что коррелирует с клиникой угрозы выкидыша, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, неблагоприятными перинатальными исходами. Автором разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм для прогнозирования и предотвращения рецидивирования гематомы и определена тактика ведения и лечения пациенток с данной клинической проблемой как в I, так и во II триместрах.

Полученные данные обработаны с применением современных статистических программ. Достоверность результатов обусловлена использованием в работе достаточного количества материала и объема современных методов исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

В отношении представленной Кузнецовым А.С. диссертационной работы следует отметить ее современный научно-методический уровень. Результаты, полученные в ходе выполнения работы, имеют большое значение для решения актуальных задач гинекологии, акушерства и перинатологии: во-первых, выявить на ранних сроках гестации не только пациенток с РХГ, но и группу риска рецидивирования маточно-плацентарного кровоизлияния; во-вторых, провести раннюю диагностику гемостазиологических, воспалительных, гемодинамических нарушений, требующих коррекции для профилактики РХГ; в-третьих, доказана необходимость индивидуализированного подхода к лечению и ведению пациенток с гематомами с целью снижения частоты репродуктивных потерь. Разработанный на основании проведенного Кузнецовым А.С. исследованием алгоритм дифференцированного подхода к акушерской тактике позволил модернизировать и адаптировать под индивидуальные особенности пациентки принципы и подходы к ведению беременности с рецидивирующими ретрохориальными гематомами и высоким риском репродуктивных потерь, ранних и сверхранних преждевременных родов. Разработанный подход позволил снизить частоту самопроизвольного прерывания и недонашивания беременности, плацентарной недостаточности, СЗРП, оперативного родоразрешения, перинатальной заболеваемости и смертности.

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения используются в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ИКМ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов, интернов и клинических ординаторов, а также внедрены в практическую работу гинекологических отделений, родильного дома и женских консультаций ГКБ имени С.С. Юдина г. Москвы,

а также клиник ССМЦ «Клиника Семейная» и МЦ «Наследники». Полученные автором результаты могут быть рекомендованы для широкого использования в лечебной практике врачами акушер-гинекологами. Практическая значимость работы несомненна и заключается в разработке автором комплексного подхода к выявлению прогностических маркеров повторных РХГ, тактики лечения в зависимости от установленных этиологических факторов и патогенетических этапов при данной патологии, что позволило снизить частоту значимых для перинатальных исходов осложнений беременности.

Общая оценка содержания и структуры диссертации

Диссертационная работа Кузнецова А.С. оформлена в соответствии с требованием Министерства науки и высшего образования РФ. Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 190 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками, состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 189 источников, представленных 69 отечественными и 120 зарубежными авторами. Работа включает 24 таблицы и 14 рисунков.

Во введении отражена актуальность диссертационного исследования, сформулированы задачи и цель работы. В обзоре литературы описаны причины прерывания беременности и формирования ретрохориальной гематомы. Отражены актуальные научные проблемы, требующие дальнейшего изучения и определяющие направление собственного исследования. Во второй главе «Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования» приведена общая характеристика обследованных пациентов, дизайн исследования и использованные в работе методы лабораторного, диагностического и клинико-инструментального обследования.

Результаты исследования демонстрируют решение поставленных задач: представлены эхографические особенности развития эмбриона и плода, особенности гемодинамики в системе мать-плацента-плод, выявлена связь уровнем маркёров плацентации и исходов родов, определена роль инфекционного фактора, изучено влияние нарушений гемостаза в течении беременности при рецидивирующих ретрохориальных гематомах. Интересным представляется установленная автором влияние инфекционного фактора на формирование рецидивирующей ретрохориальной гематомы.

В главе «Обсуждение» Кузнецов А.С. проводит обобщение и анализ полученных данных. Анализ грамотно проведён на основании статистических методов. Выводы и практические рекомендации логично и обоснованно вытекают из полученных результатов работы.

Практические рекомендации предназначены для практикующих врачей.

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, отражающих содержание диссертации, 5 из которых – статьи в журналах международной базы цитирования Scopus, и 8 - в журналах, включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Кузнецова Антона Сергеевича «Дифференцированный подход к тактике ведения и лечения беременных при рецидивирующих ретрохориальных гематомах» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - снижение репродуктивных потерь, частоты сверхранних и ранних преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов, имеющей существенное значение для гинекологии, акушерства и

перинатологии, что соответствует критериям, установленным требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета» утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Антон Сергеевич Кузнецов, достоин присуждения искомой степени по специальностям 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв составлен для предоставления в Диссертационный совет ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета
федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Сичинава Л.Г.

**подпись доктора медицинских наук,
профессора Сичинава Л.Г. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент**



Демина О. М.

26.10.2020г.

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Email: rsmu@rsmu.ru
Тел.: +7 (495) 434-0329