

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Новиковой Оксаны Николаевны

на диссертацию Мудрова Виктора Андреевича

на тему «Аномалии родовой деятельности: прогнозирование, профилактика и оптимизация тактики ведения родов путем математического моделирования», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования.

Снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности является одной из основных проблем акушерской науки и практического здравоохранения. Одним из ведущих факторов, влияющих на эти показатели, являются нарушения родовой деятельности. В настоящее время отмечается уменьшение общей продолжительности родов. В то же время, частота аномалий родовой деятельности остается постоянной, достигая 12-17 %, и не имеет тенденции к снижению. В развитии родовой деятельности и ее регуляции принимают участие многие факторы: структурные и функциональные изменения в матке; серотонин и катехоламины; эстрогены и прогестерон; мелатонин и релаксин; окситоцин и простагландины и др. Следует сказать, что вопрос физиологии и патологии родовой схватки до настоящего времени недостаточно изучен, а сведения, полученные в результате немногочисленных исследований аномалий родовой деятельности, – противоречивы. До конца не изучен патогенетический механизм возникновения аномальных маточных сокращений, роль адренергической составляющей регуляции, особенностей метаболизма миометрия. Среди ученых отсутствует единое представление о тонкой структуре клеток миометрия и факторах, способных повлиять на качество мышечного сокращения.

В настоящее время известно множество способов прогнозирования характера родовой деятельности. Между тем, нередко они являются инвазивными и не отражают состояние регуляторных систем на момент наступления родовой деятельности. Кроме того, до настоящего времени практически не существует

эффективных и, одновременно, безопасных способов профилактики и лечения нарушений сократительной активности матки, которые бы имели в своей основе убедительную доказательную базу. Анализ отечественной и зарубежной литературы убеждает в отсутствии комплексного подхода в оценке факторов риска аномалий родовой деятельности. Поэтому, несмотря на достигнутые успехи в рамках решения данной проблемы, исследование Мудрова Виктора Андреевича направлено на изучение возможностей прогнозирования и профилактики аномалий родовой деятельности, в частности, на основании комплексного, математически обоснованного подхода, и является актуальным и перспективным направлением.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Мудрова В.А., обусловлена адекватным дизайном, достаточным объемом исследуемых выборок и применением современных методов статистической обработки. В ходе исследования проведен проспективный анализ 441 случая родов, что является достаточным для решения поставленных в работе задач. Автором выполнено клиническое обследование пациенток, лабораторное исследование сыворотки их крови накануне родов. Виктором Андреевичем определена значимость уровня лейкоцитов, СОЭ, концентрации общего белка крови и АЧТВ в оценке вероятности развития конкретной аномалии родовой деятельности. Роль указанных показателей объясняется наличием взаимосвязи возникновения и регуляции родовой деятельности с наличием местной воспалительной реакции, развивающейся в маточно-плацентарном комплексе. Несмотря на местный характер воспалительной реакции, определенные изменения характерны для результатов общего и биохимического исследования крови.

Модификация алгоритма ультразвукового исследования (УЗИ) накануне родов, предложенная автором диссертационного исследования, а также проведение УЗИ в процессе родоразрешения, способствует не только увеличению информативности данного исследования, но и позволяет улучшить исход родов у

пациенток группы риска по развитию аномалий родовой деятельности. Результаты исследования подтверждают значимость комплексной оценки факторов риска путем нейросетевого анализа, который согласуется с современными представлениями о механизмах инициации и регуляции родовой деятельности.

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 64 от 23.06.2014) и утверждено Ученым советом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 2 от 12.10.2021). Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Читинской государственной медицинской академии по теме «Оптимизация родоразрешения беременных в Забайкальском крае», номер государственной регистрации АААА-А18-118121090005-8.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов собственных исследований, лаконично изложены и соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и доступны для применения в рутинной врачебной практике.

Статистическая обработка полученных результатов и нейросетевой анализ выполнены с помощью пакета современных прикладных статистических программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США), что позволило получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна диссертационной работы.

В работе использован достаточно широкий спектр методов обследования,

который лежал в основе создания нейронной сети, позволяющей с точностью 95,5% прогнозировать характер родовой деятельности накануне родов (1-2 дня). Разработаны более точные способы расчета массы плода, оценки емкости малого таза, объема плаценты и околоплодных вод, играющих ключевую роль в развитии аномалий родовой деятельности, дородового излития околоплодных вод, а также имеют большое значение при проведении дифференциальной диагностики слабости потуг и клинически узкого таза. Разработана нейронная сеть, позволяющая с точностью 96,2% выбрать оптимальный метод родоразрешения пациенток (родоразрешение через естественные родовые пути / кесарево сечение) при развитии аномалий родовой деятельности. Разработан новый метод, позволяющий прогнозировать снижение толерантности плода к родостимуляции окситоцином при слабости родовой деятельности. С целью профилактики развития слабости родовой деятельности впервые в Российской Федерации апробирована технология ультразвукового сопровождения вертикальных родов.

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

Результаты диссертационного исследования Мудрова В.А. следует оценить как серьезный вклад в решение актуальной проблемы современного акушерства – улучшение акушерских и перинатальных исходов при аномалиях родовой деятельности. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. В результате проведения исследования для практического здравоохранения предложено использование нейронных сетей, позволяющих накануне родов путем комплексной оценки результатов объективного обследования, методов лабораторного и инструментального исследования прогнозировать развитие конкретной аномалии родовой деятельности.

В ходе исследования определена роль оценки уровня лейкоцитов, СОЭ, концентрации общего белка крови и АЧТВ в прогнозировании нарушений сократительной активности матки.

Усовершенствованы методы оценки анатомического сужения полости малого таза и способы расчета предполагаемой массы плода, позволяющие косвенно судить о вероятности развития клинического узкого таза. Разработаны

новые способы прогнозирования и ранней диагностики плодово-тазовой диспропорции, основывающиеся на результатах ультразвуковой фето- и пельвиометрии.

Предложен к применению в практическом здравоохранении метод оценки вероятности ухудшения состояния плода на фоне медикаментозной родостимуляции.

Для внедрения в учебный процесс предложены новые методики определения объема плаценты и околоплодных вод.

Разработан алгоритм ведения пациенток, угрожаемых по развитию аномалий родовой деятельности, направленный на улучшение акушерских и перинатальных исходов.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность акушерских отделений Городского родильного дома и перинатального центра Краевой клинической больницы г. Читы, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список литературы включает 288 источников, из них 93 отечественных и 195 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 40 рисунками и 57 таблицами.

Критический анализ современных и основополагающих источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цель и задачи исследования.

Основная цель работы – улучшить материнские и перинатальные исходы при аномалиях родовой деятельности путем разработки методов их прогнозирования, профилактики и оптимизации тактики ведения родов. Пять

задач соответствуют выбранной цели исследования.

Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Заслуживает высокой оценки применение комплексного подхода в оценке факторов риска, основанного на математическом моделировании результатов общедоступных методов исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» полностью соответствует теме диссертации, состоит из четырех разделов. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор в совершенстве владеет изучаемой научной проблемой. Автор демонстрирует хорошую эрудицию, умение анализировать материал, выбрать главное направление. Каждый раздел литературного обзора заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» посвящена характеристике обследованных женщин и методам исследования. Исследование включало 2 основных этапа. Первый этап исследования предполагал создание технологии, позволяющей прогнозировать характер родовой деятельности, а также разработку методов профилактики аномалий родовой деятельности и оптимизации тактики ведения родов при их развитии. Второй этап исследования был необходим для оценки эффективности комплекса разработанных мероприятий, направленных на предупреждение аномалий родовой деятельности и осложнений родов. Работа построена на комплексном анализе данных, полученных в ходе исследования, с применением методов клинической, лабораторной, инструментальной (в частности ультразвуковой) диагностики и математического анализа (геометрическое и 3D-моделирование, нейросетевой анализ). Следует отметить, что выбранные методики, несмотря на свою технологичность и современность, адаптированы для применения в повседневной врачебной практике.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» состоит из 2 разделов, отражающих результаты указанных этапов исследования. Первый раздел включает 14, а второй – 4 подраздела, последовательно описывающих результаты, которые доступно представлены и хорошо иллюстрированы.

Первый этап исследования базируется на проспективном изучении 291 случая родов, второй этап – 150 случаев родов. Несмотря на то, что факторы риска аномалий родовой деятельности общеизвестны, результаты, полученные Мудровым В.А. в ходе исследования, представляют практический интерес, так как имеют всестороннее обоснование с позиции статистического анализа.

К основным факторам риска развития слабости родовой деятельности автор относит: предстоящие первые роды ($RR=2,52$; 95% CI 1,51-4,23, $p<0,05$), наличие СРД в анамнезе ($RR=2,54$; 95% CI 1,04-6,21, $p<0,05$), преждевременный разрыв плодных оболочек ($RR=1,87$; 95% CI 1,20-2,90, $p<0,05$) и задний вид затылочного предлежания плода, диагностированный в начале первого периода родов ($RR=2,82$; 95% CI 1,91-4,16, $p<0,05$).

Наиболее точными и специфичными предикторами дискоординации родовой деятельности, по мнению автора, являются: предстоящие первые роды ($RR=5,13$; 95% CI 2,27-11,55, $p<0,05$), многоводие ($RR=2,19$; 95% CI 1,24-3,86, $p<0,05$), «незрелые» родовые пути ($RR=2,14$; 95% CI 1,19-3,84, $p<0,05$) и преждевременный разрыв плодных оболочек ($RR=3,54$; 95% CI 1,97-6,34, $p<0,05$).

К основным факторам риска развития чрезмерно сильной родовой деятельности относятся: наличие ЧСРД в анамнезе ($RR=1,73$; 95% CI 1,07-2,81, $p<0,05$), гипоплазия плаценты ($RR=2,75$; 95% CI 1,84-4,11, $p<0,05$) и маловодие ($RR=2,40$; 95% CI 1,61-3,60, $p<0,05$).

Геометрическое моделирование результатов объективного обследования позволяет увеличить точность расчета массы плода, истинной конъюгаты и оценки факта сужения размеров таза. Совокупная оценка большего по сравнению со стандартными методиками количества фетометрических показателей предопределяет повышение точности УЗИ в определении массы плода на 3,0 (2,2; 4,1) %. Измерение толщины, площадей максимального продольного и поперечного сечения плаценты служат основой для расчета объема плаценты, что позволяет исключить наличие гипер- или гипоплазии плаценты. Объем околоплодных вод, по мнению автора, является аддитивным показателем, отражающим пространственную взаимосвязь амниотической жидкости и объема тела плода.

Применение нейросетевого анализа взаимосвязи паритета родов, срока гестации, индекса массы тела женщины, размера истинной конъюгаты и угла лонной дуги, бипариетального размера головки и массы плода, объема плаценты и околоплодных вод, уровня лейкоцитов и СОЭ, концентрации общего белка и АЧТВ, позволяет автору с точностью 95,5% прогнозировать характер родовой деятельности.

Комплексный анализ срока гестации, данных ультразвуковой пельвио- и фетометрии позволяет с точностью 80,0% оценить риск развития клинического узкого таза. Ультразвуковая оценка угла прогрессии родов, модифицированного симптома Вастена, площади сечения сегмента вставления и степени конфигурации головки плода позволяет с точностью 90,0% провести дифференциальную диагностику между клиническим узким тазом и слабостью потужной деятельности в начале II периода родов.

Автором показано, что снижение толерантности плода к родостимуляции окситоцином при слабости родовой деятельности возникает преимущественно на фоне гиперплазии плаценты, поэтому у данной группы пациенток следует корректировать схему введения окситоцина в зависимости от реактивности состояния плода.

Вертикальное положение в родах наряду с ранней амниотомией и ультразвуковым сопровождением II периода родов, проведение преиндукции при наличии показаний и эпидуральной анестезии при открытии маточного зева менее 4 см, токолиза или эпидуральной анестезии при открытии маточного зева менее 4 см у женщин, угрожаемых по развитию слабости, дискоординации и чрезмерно сильной родовой деятельности соответственно, согласно данным автора, позволяет снизить риск развития аномалий родовой деятельности в 1,5 и более раз ($RR=1,56$; 95% CI 1,08-2,24, $p=0,04$).

Автор определил, что применение нейросетевого анализа взаимосвязи срока гестации, паритета родов, роста беременной, высоты дна матки, наличия / отсутствия задержки роста или макросомии плода, маловодия, дородового излития околоплодных вод и заднего вида затылочного предлежания плода позволяет с точностью 97,6% выбрать оптимальный метод родоразрешения при

развитии аномалий родовой деятельности. Применение комплекса разработанных рекомендаций, согласно результатам второго этапа исследования, позволяет снизить частоту развития аномалий родовой деятельности на 50,0 (45,9; 54,2) % (RR=2,14; 95% CI 1,55-2,94, $p<0,001$), оперативного родоразрешения на 18,0 (10,3; 31,5) % (RR=2,29; 95% CI 1,03-5,07, $p=0,03$), мышечной гипотонии новорожденных в раннем неонатальном периоде на 20,0 (14,6; 27,5) % (RR=1,77; 95% CI 1,02-3,08, $p=0,04$).

В главе 4 «Обсуждении полученных результатов» автор аргументировано доказывает, что технология, основанная на комплексном анализе данных, полученных с применением методов, основанных на современных принципах клинической, лабораторной и инструментальной диагностики и математического анализа данных (геометрическое и 3D-моделирование, нейросетевой анализ), позволяет эффективно прогнозировать развитие конкретной аномалии родовой деятельности. Автор объясняет включение параметров в модели не только с позиции результативности математического анализа, но и объясняет роль каждого параметра в развитии конкретной аномалии родовой деятельности с точки зрения патофизиологии. Кроме того, в обсуждении автором научно обоснован подход по профилактике аномалий родовой деятельности и оптимизации тактики ведения родов при их развитии.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из проведенного исследования, достоверны и полностью соответствуют поставленным задачам.

Объем исследований достаточен. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Работа заслуживает высокой оценки, материалы диссертации нашли отражение в 37 опубликованных работах, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. По теме диссертации опубликованы: 1 монография, 7 патентов, 4 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ и 25 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой

степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 12 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы, ответы на которые хотелось бы получить в ходе дискуссии:

1. В большинстве руководств по гистологическому исследованию последов «гиперплазия плаценты» рассматривается как первоначальный этап плацентарной недостаточности, выражающийся в компенсаторных изменениях структур – ангиоматозе ворсин, дополнительном образовании синцитиальных почек, ворсин и т.д., приводящие иногда к увеличению общей массы последа, которые можно охарактеризовать общим термином «гиперплазия». «Гипоплазия плаценты» может рассматриваться двояко, во-первых, как результат первичной плацентарной недостаточности, когда плацента изначально закладывается и формируется аномально, в результате это приводит к задержке роста плода, преждевременному прерыванию беременности и т.д. Во-вторых, как результат дальнейшей стадии прогрессирования плацентарной недостаточности, проявляющейся отложениями фибриноида вокруг ворсин и в межворсинчатом пространстве, облитерацией сосудов, очагами инфарктов, замещения соединительной тканью и т.д., что, как правило, отражается на состоянии плода. Объясните, пожалуйста, факт быстрого развития и течения родового процесса в группе 3 (ЧСРД), где отмечены статистически значимое уменьшение размеров плода и более частая постнатальная диагностика СЗРП.

2. В третьем выводе вы говорите о том, что фактором риска снижения толерантности плода к родостимуляции окситоцином, кроме общеизвестных, при слабости родовой деятельности является гиперплазия плаценты, из чего вытекает рекомендация динамической коррекции схемы введения окситоцина в зависимости от данных кардиотокографии. Но в материалах ни первого, ни второго этапов исследования не приведены данные о частоте использования окситоцина (возможно 100 %), используемых дозировках и, самое главное, о количестве плодов, отрицательно отреагировавших на введение окситоцина, и о

количестве родов, которые пришлось закончить путем операции кесарево сечение именно по ухудшению состояния плода. Можно также заметить, что снижение толерантности плода к родостимуляции окситоцином никак не отразилась на оценке по шкале Апгар и течении неонатального периода. Поясните, пожалуйста, озвученные моменты.

3. В практической рекомендации № 11, которая звучит как «При развитии аномалий родовой деятельности для выбора оптимального метода родоразрешения предлагается использовать нейронную сеть ...) считаете ли вы правомерным определить показание для оперативного родоразрешения только по результатам нейронной сети без предоставления возможности коррекции?

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Мудрова Виктора Андреевича на тему «Аномалии родовой деятельности: прогнозирование, профилактика и оптимизация тактики ведения родов путем математического моделирования», научным консультантом которой является доктор медицинских наук, доцент Якимова Анна Валентиновна, представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, решена крупная научная проблема – путем математического моделирования разработаны технология прогнозирования и меры профилактики развития аномалий родовой деятельности и оптимизации тактики ведения родов при их развитии, имеющая важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 10.11.2017 г. № 1093 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а Мудров Виктор

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры акушерства и гинекологии
имени профессора Г. А. Ушаковой
ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Минздрава России

Holy

«02» сентября 2022 г.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава России.

Т.В. Пьянзова

e-mail: kemsma@kemsma.ru