

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Катковой Надежды Юрьевна на диссертационную работу Фредерикс Елены Вадимовны «Дифференцированные подходы к выбору метода оперативного родоразрешения при острой гипоксии плода во втором периоде родов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

### Актуальность проблемы выполненной работы и ее связь с отраслями науки и практической деятельности

Внутриутробная гипоксия и асфиксия новорождённых остаются ведущими причинами смертности и инвалидизации доношенных детей во всем мире, асфиксия занимает 3-е место среди основных причин смерти новорождённых (Бондарь В.И., 2005; Барашнев Ю.И., 2006; Савельева Г.М, Курцер М.А., Шалина Р.И., 2009). В России в 2017 г. младенческая смертность от внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах составила 2,2 на 10 тысяч родившихся живыми (Иванов Д.О.и др., 2021; Савельева Г.М., Шалина Р.И., 2020).

К основным признакам гипоксии плода в родах принято относить изменения на кривой кардиотокографии (КТГ) и наличие околоплодных вод с примесью мекония (Серов В.Н., Адамян Л.В., 2021; Campos A.D. et al., 2015; Devane D. et al., 2017), однако информативность КТГ в диагностике внутриутробной гипоксии, особенно во втором периоде родов, изменяется в широких пределах. Специфичность метода составляет не более 60%, а наличие мекония в околоплодных водах может встречаться при отсутствии гипоксии, что играет ключевую роль в росте необоснованного абдоминального родоразрешения (Фаткуллина И.Б.и др., 2021; Фризина А. В. и др., 2018; Gobillot S., et al., 2018).

Внутриутробная гипоксия является наиболее частой причиной оперативного родоразрешения (Рудзевич А.Ю., Кукарская И.И., Фильгус Т.А., 2017). Следует отметить, что выполнение экстренного абдоминального родоразрешения во втором периоде родов (при полном раскрытии маточного зева) увеличивает риски материнской смертности в 12 раз, а риски перинатальной смертности в 9 раз. Также повышается частота интраоперационных осложнений: продолжение разреза на матке (76%); повышенная кровоточивость тканей (44%); патологическая кровопотеря (34%); образование гематом, формирование несостоятельности швов на матке (Радзинский В.Е. и др., 2017; Буданов П.В., Регул С.В., 2018), сочетанное повреждение шейного отдела позвоночника и гипоксически-ишемическое поражение ЦНС новорождённого в виде синдрома вегето-висцеральных дисфункций и двигательных нарушений (Харламенкова Р.А., Войтенко В.А., 2018).

Таким образом, поиск современных и более информативных методов диагностики интранатальной гипоксии позволит улучшить диагностику и снизить частоту необоснованных абдоминальных родоразрешений. Все указанное выше делает научно-исследовательскую работу Е.В. Фредерикс актуальной и современной.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором показана целесообразность использования определения уровня лактата в крови плода, полученной из подлежащей части, как важного метода диагностики интранатальной внутриутробной гипоксии, а также рассчитана информативность метода.

В рецензируемой работе обнаружено, что оперативное вагинальное родоразрешение не увеличивает частоту акушерского травматизма матери и новорождённого.

На основании данных об информативности определения уровня лактата в крови плода, полученной из подлежащей части, а также данных о том, что

оперативное вагинальное родоразрешение не увеличивает частоту акушерского травматизма матери и новорождённого, автором разработан алгоритм использования определения уровня лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, с целью определения дальнейшей тактики ведения родов при наличии признаков дистресса плода по КТГ.

Автором впервые в акушерской практике показана возможность определения уровня фактора, индуцированного гипоксией-1  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в пуповинной крови с целью оценки компенсаторных возможностей организма новорождённого после родов при развитии острой внутриутробной гипоксии в родах.

Впервые на основании комплексной ультразвуковой и функциональной диагностики в позднем послеродовом периоде проведена сравнительная оценка состояния мышц тазового дна у рожениц после естественных и оперативных влагалищных родов. Доказано, что применение акушерских щипцов не потенцирует анатомо-функциональную дисфункцию мышц тазового дна в позднем послеродовом периоде.

На основании полученных данных автор сформулировал практические рекомендации, в которых отмечена необходимость использования определения уровня лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, что необходимо в повседневной практике врача акушера-гинеколога для диагностики внутриутробной гипоксии и определения дальнейшей тактики ведения родов.

Автором также отмечено, что у рожениц с патологическим или сомнительным типом кривой КТГ во втором периоде родов следует выделить группу рожениц, с уровнем интранатального лактата  $< 4,8$  ммоль/л для ведения родов через естественные родовые пути, группу рожениц с лактатом  $4,2-4,8$  ммоль/л для его динамического контроля и группу рожениц с лактатом  $> 4,8$  ммоль/л для завершения родов. При этом, автор отмечает, что поскольку манипуляции на головке плода являются противопоказанием к использованию вакуум-экстракции плода, применение акушерских щипцов является важным методом родоразрешения в случае диагностики внутриутробной гипоксии во

втором периодов родов и имеет меньшую частоту технических неудач.

Автор также указывает на то, что применение акушерских щипцов с обязательной односторонней медиолатеральной перинеотомией не увеличивает частоту акушерского травматизма матери и новорождённого, а также частоту несостоятельности мышц тазового дна.

Практические рекомендации способствуют улучшению диагностики интранатальной внутриутробной гипоксии и исходов родов для матери и новорождённого.

#### **Соответствие содержания диссертации, указанной на титульном листе специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология. Результаты проведенной работы соответствуют области исследования, конкретно пунктам паспорта акушерства и гинекологии: 1– исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний, 2 – физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины, 4 – разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

#### **Значение для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Наибольшая практическая значимость рецензируемой работы заключается в разработке практического алгоритма для дифференцированного подхода к выбору метода родоразрешения при острой гипоксии плода во втором периоде родов, основанный на одновременной оценке данных КТГ и уровня лактата в крови плода, в зависимости от уровня расположения головки плода.

Представленные автором данные расширяют представление о возможности определения уровня лактата в крови плода в случае наличия признаков гипоксии по данным КТГ для принятия решения о тактике ведения родов, основанном на

комплексе объективных критериев оценки состояния плода.

Несомненную теоретическую значимость имеет изучение возможности определения уровня фактора, индуцированного гипоксией-1  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в пуповинной крови с целью оценки компенсаторных возможностей организма новорождённого после родов при развитии острой внутриутробной гипоксии в родах.

Применение полученных научных результатов и сформулированных практических рекомендаций позволит улучшить исходы родов для матери и новорожденного в случае возникновения интранатальной гипоксии во II периоде родов.

#### **Сведения о внедрении результатов в практику и рекомендации по их дальнейшему использованию**

Основные положения диссертационной работы Фредерикс Е.В. внедрены и используются в лечебной работе родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом №13» (191124, Санкт-Петербург, ул. Костромская, д.4, e-mail: rd13@zdrav.spb.ru, тел: +7(812)271-16-74, <https://roddom13.ru/>), а также включены в материалы для обучения студентов и врачей кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, корпус №4 тел: +7(812) 429-03-40, <http://1med.spb.ru>).

Результаты диссертации могут быть рекомендованы к использованию в лечебной практике врачей акушеров-гинекологов с целью улучшения диагностики внутриутробной гипоксии, а также исходов родов для матери и новорожденного.

#### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко обоснованы, аргументированы и

достоверны. Выводы диссертации вытекают из основных научных положений, выносимых диссертантом на защиту. Практические рекомендации изложены по существу. Достаточный объем выборки обследованных пациенток, применение современных математико-статистических методов обработки полученных результатов исследования и их широкая апробация позволяет считать результаты диссертационного исследования достоверными, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованными.

#### **Сведения о полноте публикаций**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых 4 – публикации в рецензируемых ВАК научных журналах, что не оставляет сомнений в актуальности и научной новизне диссертационной работы. Материалы, которые представлены в публикациях, отражают основные результаты диссертационного исследования.

#### **Структура и содержание работы**

Материалы диссертации изложены на 135 страницах машинописного текста. Научная работа состоит из введения, основной части, заключения, списка сокращений, списка литературы, содержащего 245 литературных источников, из них 132 российских и 113 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками, 1 схемой, 9 таблицами и 1 клиническим примером.

Во **введении** раскрыта актуальность выбранной темы, сформулирована цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, описана методология исследования и использованные методы, представлены сведения об апробации и внедрении результатов в практику, данные о личном участии автора и публикациях, структуре и объеме диссертации.

В данной главе подробно описан дизайн исследования и методология его проведения. Относительно каждого методологического этапа обоснованы и представлены клинико-лабораторные методы, использованные в диссертации. Аргументированы использованные методы статистического анализа.

В первой главе представлен обзор современной литературы по изучаемой теме. Глава написана хорошим литературным языком и представляет собой развернутый аналитический обзор современной литературы об этиологии внутриутробной гипоксии, методах оперативного родоразрешения при наличии интранатальной внутриутробной гипоксии, а также влиянию различных способов оперативного вагинального родоразрешения на функцию мышц тазового дна.

Во второй главе представлена клиническая характеристика обследованных групп. Исследование состояло из 3 этапов. На первом этапе проведено ретроспективный анализ историй родов, осложнившихся внутриутробной гипоксией во II периоде родов. Всего было проанализировано 716 историй родов. В зависимости от метода родоразрешения, пациентки были разделены на 2 группы: основную группу ( $n=619$ ) и контрольную группы ( $n=97$ ). Пациентки основной группы были дополнительно разделены на 3 подгруппы: I подгруппа ( $n=356$ ) – родоразрешение путем наложения акушерских щипцов, II подгруппа ( $n=84$ ) – родоразрешение с использованием вакуум-экстрактора, III подгруппа ( $n=179$ ) – родоразрешение путем операции кесарева сечения. I подгруппа была разделена на 2 части в зависимости от типа операции наложения акушерских щипцов: IA – полостных АЩ ( $n=160$ ) и IB – выходных АЩ ( $n=196$ ). В контрольную группу вошли случаи родоразрешения через естественные родовые пути без родоразрешающих операций. Группы были сопоставимы по возрасту рожениц, сроку гестации, сопутствующей соматической патологии и осложнениям беременности, длительности родов, массе новорожденных, а также осложнениям послеродового периода. Автором установлена, что наиболее часто интранатальная внутриутробная гипоксия осложняет роды у первородящих  $80,5 \pm 1,5\%$  ( $n=576$ ).

На втором этапе было проведено проспективное исследование. В проспективное исследование было включено 250 рожениц с наличием гипоксии плода во втором периоде родов. После родоразрешения во всех случаях проводился забор крови из пупочной артерии для определения уровня pH, HIF-1 $\alpha$ , VEGF. В зависимости от показателя pH пуповинной крови случаи далее были

разделены на 2 группы: основная группа ( $n=102$ ) – наличие ацидоза в пуповинной крови немедленно после рождения и группа сравнения ( $n=148$ ) – нормальные показатели pH. Группы были сопоставимы по возрасту рожениц, сроку гестации, сопутствующей соматической патологии и осложнениям беременности, длительности родов, массе новорождённых, а также осложнениям послеродового периода.

На третьем этапе проводилась оценка функции тазового дна у пациенток, участвовавших в проспективном исследовании через 6 месяцев после родов. Всего в исследование включено 137 женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути. В основную группу были включены 47 из них, родоразрешенные с использованием акушерских щипцов, в группу контроля – 90, родоразрешенные без использования родоразрешающих инструментов.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. На первом этапе установлено, что гипоксия плода во втором периоде родов чаще встречается у первородящих ( $80,5 \pm 1,5\%$ ,  $n=576$ ). Среди травм мягких родовых путей достоверно чаще встречались разрывы слизистой влагалища в группе женщин, родоразрешенных путем наложения полостных акушерских щипцов ( $p < 0,05$ ), однако статистически значимых различий в подгруппах выходных акушерских щипцов, вакуум-экстракции и контрольной группе не выявлено ( $p > 0,05$ ). При анализе травматизма новорожденных кефалогематомы достоверно чаще встречались при родоразрешении с использованием вакуум-экстракции ( $p < 0,01$ ). Оперативное абдоминальное родоразрешение сопряжено с более длительной послеродовой госпитализацией и большей кровопотерей.

Важным является вывод о том, что акушерский травматизм матери в результате оперативного вагинального родоразрешения не отличался между группами акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода и не имеет статистически значимой разницы, а использование вакуум-экстракции сопряжено с увеличением частоты кефалогематом.

На втором этапе проведено проспективное исследование, по результатам которого установлено, что при наличии признаков дистресса плода по данным

КТГ у 61 (39,3%) новорождённого были выявлены признаки ацидоза ( $pH < 7,2$ ) при рождении, у 95 (61,3%) получены нормальные значения  $pH$ . Данный факт свидетельствует об умеренной информативности кардиотокографии в диагностике внутриутробной гипоксии во II периоде родов. Также автором выявлена высокая отрицательная корреляция ( $k = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ) между уровнем лактата в крови плода, полученной из предлежащей части и уровнем  $pH$  пуповинной крови, и рассчитана информативность определения уровня лактата в крови плода, полученной из предлежащей части в диагностике внутриутробной гипоксии: чувствительность – 85 %, специфичность – 80 %, положительная прогностическая значимость – 85%, отрицательная прогностическая значимость – 84%, точность – 81,5%. Полученные данные об информативности метода свидетельствуют о высокой информативности теста в диагностике внутриутробной гипоксии в родах. Автором также установлено, что повышение уровня фактора, индуцированного гипоксией –  $1\alpha$  возникает в ответ на гиперкапнию и отражает компенсаторные возможности организма новорождённого. В подтверждение всего сказанного выше, автором приведено собственное клиническое наблюдение, иллюстрированное кардиотокограммами.

На третьем этапе исследования автором проведена оценка функции тазового дна у пациенток, участвовавших в проспективном исследовании через 6 месяцев после родов, по результатам которого установлено, что статистически значимые различия в оценки функции тазового дна у пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути с использованием акушерских щипцов и без использования родоразрешающих инструментов отсутствуют.

В четвертой главе представлен аналитический разбор полученных результатов собственного исследования с сопоставлением их с известными данными литературы, четко и полно представлено заключение, в котором отражены главные результаты диссертации. Также автором представлен разработанный алгоритм использования определения уровня лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, с целью определения дальнейшей тактики ведения родов при наличии признаков дистресса плода по КТГ.

Диссертация содержит 5 выводов и 4 положения практических рекомендаций, каждый из которых логичен и грамотно обоснован.

Список литературы включает 132 отечественный и 113 зарубежных источников, оформление соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям ВАК.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний к проведенному исследованию и оформлению диссертации нет.

### **Вопросы по диссертационной работе**

1. Функции HIF-1 $\alpha$  многогранны, в частности он регулирует обмен железа и глюкозы, а также концентрацию пролина (основного белка соединительной ткани). Была ли отмечена связь между уровнем гемоглобина у новорожденного и концентрацией HIF-1 $\alpha$  в пуповинной крови?

2. В Ваших исследованиях было показано, что нет достоверной разницы между родовым травматизмом и применением родоразрешающих операций. При этом сказано, что выполнялась медио-латеральная эпизиотомия. Применялась ли в Вашем исследовании перинеотомия? Если да, то были ли различия в состоянии тазового дна после перинеотомии и медиолатеральной эпизиотомии? Если нет, то почему эта методика не применялась?

### **Заключение**

Диссертация Фредерикс Елены Вадимовны на тему: «Дифференцированные подходы к выбору метода оперативного родоразрешения при острой гипоксии плода во втором периоде родов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача, имеющая важное значение для акушерства и гинекологии.

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 работа соответствует критериям, которым должна отвечать диссертация на соискание ученых степеней, установленных п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, доцент,

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Slammy

Каткова Надежда Юрьевна

Подпись д.м.н., доцента Катковой Н.Ю. заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ  
доктор биологических наук



Иггеева

Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского, д.10/1, телефон: 7-831-4-222-000, электронная почта: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)

13 февраля 2023 года