

ОТЗЫВ

официального оппонента

**доктора медицинских наук, доцента Катковой Надежды Юрьевны
по диссертации Кагановой Марии Александровны на тему:
«Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной
беременности: иммунологические и микробиологические аспекты
патогенеза, прогнозирование, оптимизация тактики ведения родов»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология**

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Кагановой Марии Александровны посвящена проблеме преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при доношенной беременности, которая является одной из наиболее распространенных и спорных проблем современного акушерства. Особенно актуальным является изучение патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек на основании исследования микробиологических и иммунологических характеристик, а также совершенствование тактики ведения родов у женщин с доношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

ПРПО при доношенной беременности наблюдается у каждой седьмой пациентки. Преждевременное излитие околоплодных вод опасно в первую очередь развитием септических осложнений при выжидательной тактике. С другой стороны, рекомендованная рядом руководств ранняя индукция родов приводит к увеличению частоты аномалий родовой деятельности, гипо- и атонических кровотечений, акушерского травматизма, нарушений маточно-плацентарного кровообращения и гипоксии плода, возрастает процент оперативного родоразрешения, а это, как правило, первородящие женщины, без исходных показаний к кесареву сечению.

9	№ 1230/02-23-22
ЛИСТОВ	24 03 2023
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

Таким образом, диссертационная работа М.А. Кагановой, посвященная изучению патогенеза и оптимизации тактики ведения доношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек с учетом изменения микробного пейзажа и локальных показателей иммунитета, целью которой является улучшение материнских и перинатальных исходов, обладает несомненной актуальностью и научно-практической значимостью.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна научного исследования М.А. Кагановой заключается прежде всего в том, что детально изучены особенности микробиоты цервикального канала и тканей фетоплацентарного комплекса с помощью современных высокоточных методик. С помощью ПЦР в режиме реального времени выполнено количественное определение 16 групп микроорганизмов, а с помощью ПЦР-методом обратной транскрипции - 21 иммунологического параметра (экспрессия генов мРНК про- (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α , IL17A, IL18, IL23, IFN-g) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF β) цитокинов, транскрипционных факторов (GATA3, RORC2, FOXP3), Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR7), металлопротеиназ (MMP8, MMP9), PTGS2, CD68). Впервые проведена оценка их соотношения между собой и особенностями морфологических изменений плаценты и плодных оболочек, доказано отсутствие связи между фактом ПРПО и развитием клинического хориоамнионита, а также представлены новые критерии диагностики хориоамнионита. Впервые установлено, что париетальный хориоамнионит ассоциирован со снижением *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* в цервикальном канале, присутствием анаэробов на плаценте и плодных оболочках и сопровождается активацией экспрессии ИЛ-6 в плаценте и плодных оболочках. Плацентарный хориоамнионит ассоциирован с присутствием ОБМ в околоплодных водах, увеличением экспрессии противовоспалительного ИЛ-10 и снижением TGF β в плаценте.

Проведенный автором глубокий математический и статистический анализ изучаемых показателей на достаточном количестве материала послужил основой для разработки оригинальных высокоинформативных прогностических и диагностических комплексов.

Приоритет разработанных методов подтвержден патентом РФ на изобретение, 2 патентами РФ на способ диагностики, 1 свидетельством на программу для ЭВМ. Достоверность исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала (425 беременных), наличием репрезентативной выборки обследованных, информативными методами исследования, тщательно проведенной статистической и математической обработкой результатов.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе М.А. Кагановой, как и их достоверность, определяется многосторонним анализом и обобщением достаточного количества современных научных работ российских и зарубежных исследователей по изучаемой проблеме, представительностью и корректностью сбора информации, соответствующим цели и задачам дизайном исследования, адекватным подбором методов математического и статистического анализа. Высокий методический уровень исследования позволяет считать итоги диссертационной работы Кагановой Марии Александровны аргументированными и достоверными.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные автором результаты позволили доказать связь между дисбиотическими изменениями на уровне цервикального канала и ПРПО при отсутствии клинических признаков и общепринятых диагностических методов дисбиотического процесса во влагалище, и продемонстрировать

наличие второго механизма преждевременного излития околоплодных вод, не связанного с изменением микробиоты цервикального канала, а ассоциированного с иммунологическими особенностями цервикального канала (снижение экспрессии мРНК ИЛ-18 и повышение экспрессии мРНК TLR2). В диссертационной работе также была наглядно продемонстрирована возможность снизить частоту оперативного родоразрешения без увеличения материнской и перинатальной заболеваемости за счет увеличения продолжительности времени до родоразрешения. Практический взгляд на патогенез ПРПО при доношенной беременности позволяет оптимизировать тактику ведения беременности и родов при данном осложнении через совершенствование прогностических и диагностических методов.

Нужно отметить, что для практического здравоохранения применение в амбулаторном звене разработанного метода этапного прогнозирования может служить основой для назначения профилактических мероприятий. Данный метод, объективизирующий стратификацию беременных по группам риска, основан на оценке индивидуального риска ПРПО с применением клинико-анамнестических факторов, молекулярно-биологических методов исследования. Предложенные дополнительные диагностические критерии легли в основу создания алгоритма по профилактике ПРПО при доношенной беременности и алгоритма тактики ведения латентного периода и родов у пациенток с произошедшим ПРПО.

Результаты диссертационного исследования используются практической работе родильных отделений № 20, 21 ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, перинатального центра ГБУЗ СО «ТГКБ № 5», перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им. В. Д. Середавина», а также в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии ИПО, акушерства и гинекологии Института клинической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таким образом, представленные автором результаты можно использовать в практической работе женских консультаций и в родильных отделениях.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, глава материалы и методы исследования, глава собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 170 отечественных и 329 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 120 таблицами и 28 рисунками.

Введение написано логично, убеждая в необходимости данного научного исследования. Цель исследования имеет четкую формулировку. В соответствии с поставленной целью определены 11 задач, указаны основные положения, выносимые на защиту, призванные полностью раскрыть тему диссертации. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Первая глава диссертационной работы «Обзор литературы» содержит разносторонний информационный блок, в котором приводятся дискуссионные аспекты существующих теорий этиологии и патогенеза ПРПО, современные данные об особенностях микробиоты не только влагалища и цервикального канала, но и плаценты, плодных оболочек и околоплодных вод, современные представления о строении, физиологии и патофизиологии фетальных мембран и их роли в поддержании беременности и инициации родовой деятельности. Автором подробно представлена информация о современных подходах к тактике ведения пациенток с ПРПО, реализации материнских и перинатальных осложнений по данным результатов многоцентровых рандомизированных исследований, мета-анализов, Кокрановских обзоров. Глава читается с большим интересом,

изложена в хорошем литературном стиле, ее отличает обоснованный критический подход к существующим в современном акушерстве взглядам по изучаемой проблеме.

Материалы и методы во **второй главе**, где описаны этапы проведенного исследования, представлен дизайн исследования, дана медико-социальная и клиническая характеристика изучаемых групп, четко обозначены критерии включения и исключения в исследование. Также подробно изложены сведения о методах исследования – ультразвуковых, бактериологических, молекулярно-биологических, биохимических, морфологических. Все методы исследования современны, стандартизованы, имеют высокую чувствительность. В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, одномерной и многомерной логистической регрессии, ROC-анализа, анализ кривых выживаемости методом Каплана-Майера, что отражает многообразие статистической и математической обработки данных.

В **третьей главе** представлены результаты собственных исследований. Данные комплексного проспективного двунаправленного когортного исследования пациенток основной группы и группы сравнения позволили автору выявить факторы риска ПРПО. На основании изучения микробного пейзажа цервикального канала, плодных оболочек, околоплодных вод и плаценты представлены данные о спектре выделенных микроорганизмов в вышеперечисленных локусах при интактном плодном пузыре и при его преждевременном разрыве. Представлены особенности экспрессии мРНК генов 21 параметра, особенно из которых хочется отметить анализ транскрипционных факторов основных пулов Т-лимфоцитов (GATA3, FOXP3, RORC2), маркеров макрофагов (CD68) в цервикальном канале и в тканях фетоплацентарного локуса при доношенной физиологически протекающей беременности, и при ПРПО, что позволило сформулировать векторы изменения иммунологических параметров при ПРПО и доношенной

беременности. Основываясь на достаточном клиническом материале, автор предлагает оптимизировать тактику ведения родов при доношенной беременности, осложненной ПРПО, что позволит снизить частоту родоразрешения путем операции кесарево сечение без негативных последствий для матери и плода.

Кроме того, результаты комплексного обследования беременных позволили выделить факторы риска развития клинического хориоамнионита, новые более чувствительные и специфические критерии диагностики клинического хориоамнионита, внутриутробного инфицирования, оперативного родоразрешения.

Материал изложен подробно четко, сопровождается наглядными рисунками и таблицами.

В **заключении** автором с критических позиций проводится обсуждение полученных результатов и сопоставление с данными других авторов. Подробно анализируется наиболее значимый фактический материал. Диссертация решает важную научно-практическую задачу и представляет собой законченное логически выстроенное исследование. Применение способа оценки риска преждевременного разрыва плодных оболочек (2 патента РФ), программа для ЭВМ расчета риска ПРПО позволит практикующим врачам систематизировать результаты обследования и выработать оптимальную тактику ведения данной категории пациенток.

Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведенного лично автором. Они вытекают из поставленных задач и, несомненно, имеют важное научно-практическое значение.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, 21 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено 3 патента, зарегистрирована 1 программа для ЭВМ.

Принципиальных замечаний к работе нет. Оценивая положительно диссертационное исследование, хотелось бы получить ответ на вопрос:

1. Целью Вашей работы было улучшение перинатальных исходов для женщин с доношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек, а также снижение материнской заболеваемости и смертности. Каким образом Вам удалось достичь решения столь глобальной цели, и если да, то как это повлияло на изменение данных показателей?
2. Что, по Вашему мнению, является более значимым в патогенезе ПРПО: активация провоспалительных факторов, которая также сопровождает и нормальные роды, или дефицит противовоспалительных субстанций?
3. Фактором риска по развитию ПРПО в Вашей работе отмечено наличие стрептококков в цервикальном канале. Однако, в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» отмечено, что назначение антибактериальной терапии показано только в родах. Нужно ли, с Вашей точки зрения, назначать при беременности топические антибактериальные препараты для элиминации или уменьшения концентрации вышеуказанных микроорганизмов?

**6. Соответствие содержания автореферата основным
положениям и выводам диссертации**

Автореферат написан и оформлен согласно требованиям ВАК РФ, полностью соответствует тексту диссертации и отражает ее основные положения и выводы.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Кагановой Марии Александровны на тему: «Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности: иммунологические и микробиологические аспекты патогенеза, прогнозирование, оптимизация тактики ведения родов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современного акушерства по изучению особенностей патогенеза, прогнозирования и оптимизации тактики ведения родов у

пациенток с доношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Кагановой Марии Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.4.1. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии факультета дополнительного
профессионального образования федерального государственного
бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования
"Приволжский исследовательский Медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент Каткова Надежда Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Катковой Н.Ю. заверяю:
Ученый секретарь федерального государственного
бюджетного общеобразовательного
учреждения высшего образования
"Приволжский исследовательский
Медицинский университет"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор биологических наук



Андреева Наталья Николаевна

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
Медицинский университет» Минздрава России
602005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского д.10/1
Телефон: +7(831)439-09-43, +7(831)463-01-84
E-mail: rector@pimunn.ru, katkova_nu@inbox.ru

« 16 » 03 2023 г.

С отводом отменяется 24.03.2023г.
Катков