

ОТЗЫВ

официального оппонента заместителя генерального директора по
научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+»,

доктора медицинских наук, профессора

Кузнецовой Ирины Всеволодовны

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 актуальной проблеме клинического акушерства – материнской и перинатальной заболеваемости у женщин при доношенной беременности, осложнившейся преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). Доказано, что частота акушерских осложнений, таких как аномалии родовой деятельности, акушерский травматизм, интранатальный дистресс плода, септические осложнения, и как следствие оперативного родоразрешения значимо выше у пациенток с ПРПО, чем у женщин со своевременным отхождением околоплодных вод. В свою очередь частота развития ПРПО достаточно высока и варьирует при доношенной беременности в пределах от 8 до 19 %.

Установлено множество факторов, которые увеличивают риск ПРПО. К ним относятся интраамниотическая инфекция, клинически узкий таз, аномалии положения и предлежания плода, различные аномалии развития матки, многоплодная беременность или многоводие, всевозможные инструментальные вмешательства и многократные влагалищные исследования. Тем не менее, в данной области знания остается много

8	№ 1230/02-23-24
ЛИСТОВ	17 03 2023
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

нерешенных вопросов. В частности, нет понимания, всегда ли инфекционный процесс является триггером ПРПО, или в его развитии задействованы иные патогенетические механизмы, а инфицирование вторично и связано с микробиотой влагалища и продолжительностью безводного периода. Не определены корреляции между микробным фактором в развитии ПРПО и особенностями локального иммунного ответа. В свете появления новых молекулярно-генетических исследований изучение факторов риска ПРПО с применением современных методов диагностики микробиоценоза (ПЦР в режиме реального времени) и особенностей локального иммунитета беременной и плода (оценка экспрессии мРНК ПЦР с обратной транскрипцией) как при физиологически протекающей беременности, так и при развитии осложнений является перспективным направлением современного акушерства, открывающим новые пути изучения патогенетических аспектов.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Тема исследования и поставленные М.А. Кагановой цель и задачи соответствуют специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством клинического материала (проанализированы исходы родов у 7450 пациенток), изучены факторы риска ПРПО на основании анализа 310 случаев с ПРПО в сравнении со 115 случаями со своевременным излитием околоплодных вод) с использованием современных высокоточных методов статистической обработки и применением многофакторных методов анализа с построением моделей. Научная новизна данного исследования состоит в том, что автором уточнены ключевые факторы риска развития ПРПО, изучено состояние микробиоценоза в четырех основных локусах: цервикальный канал, околоплодные воды, плодные оболочки и плацента как при физиологически

протекающей беременности, так и при беременности, осложненной ПРПО. Продemonстрировано наличие микроорганизмов с преобладанием представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* на плодных оболочках и плаценте у более чем половины беременных, чем автор подтверждает присутствие микробиоты в плаценте здоровых женщин. Представлены два принципиально разных патогенетических механизма ПРПО в зависимости от биоценоза цервикального канала, с различным спектром экспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также транскрипционных факторов, Toll-подобных рецепторов, металлопротеиназ и маркера макрофагов (CD68). Соискателем предложен новый подход к прогнозированию ПРПО, клинического хориоамнионита, а также алгоритм ведения родов при данном осложнении.

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

В представленной работе проведен разносторонний анализ фактического материала по особенностям микробиоценоза и иммунного статуса, изучены корреляционные связи между ними, а также с клинической картиной и морфологическими изменениями. Результаты представленного исследования убедительно показывают необходимость оценки указанных параметров в практике врача акушера-гинеколога.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы М.А. Кагановой обоснованы, так как базируются на результатах исследования, проведенного с применением современных и высокотехнологичных методов, сформулированы четко и являются убедительными. Выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Представленные практические рекомендации емкие и имеют высокую значимость для клинической практики.

Теоретической основой работы М.А. Кагановой являются современные фундаментальные труды, дополненные собственными результатами. Объем

исследований и адекватная статистическая обработка полученных данных с использованием актуальных методов статистического анализа позволили автору получить достоверные результаты, которые существенно расширяют представления о комплексном подходе к вопросам микробного взаимодействия и иммунной системы при доношенной беременности, незадолго до начала родов, а также особенностям ведения беременности и родов у пациенток с ПРПО.

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

Полученные автором результаты позволили разработать и внедрить алгоритм выявления и ведения беременных группы высокого риска по ПРПО при доношенной беременности, а также алгоритм ведения латентного периода и родов при доношенной беременности, осложненной ПРПО. Установлено, что факторами риска развития ПРПО при доношенной беременности являются наличие в бактериологическом исследовании из цервикального канала *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*. Из анамнестических факторов имеют в развитии ПРПО значение: инфекция, вызванная *Mycoplasma genitalium*; хронический эндометрит; диатермоконизация шейки матки; проведение профилактики СДР плода во время беременности; предстоящие первые роды; гипофункция щитовидной железы; ОРВИ в III триместре; бактериальный вагиноз в сроке беременности 37 недель и более; анемия в I и III триместрах; клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани; индекс массы тела более 26 кг/м². Протективными факторами, снижающими вероятность ПРПО, являются повторные роды и наличие в посевах из цервикального канала *Lactobacillus spp.*

Данные диссертации используются в 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.

Полученные автором результаты можно использовать в практической работе женских консультаций и родильных отделений, они вносят значительный вклад в оптимизацию тактики ведения данной категории беременных. Исследование ключевых микробиологических и иммунологических характеристик фетоплацентарного комплекса дает основу для дальнейших исследований в областях физиологии родовой деятельности, развитии преждевременных родов и патогенеза септических осложнений у матери и плода.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 399 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 170 отечественных и 329 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 120 таблицами и 28 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, описывает цель и задачи, излагает научную новизну, практическую значимость работы, представляет положения, выносимые на защиту. Необходимо отметить, что цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и логично.

В обзоре литературы (глава I) подробно освещена проблема ПРПО при доношенной беременности. Представлена актуальность данной проблемы, современные взгляды на патогенез данного осложнения с акцентом на

микробный фактор и иммунологические изменения; детально разобраны различные взгляды на ведение беременности и родов пациенток с ПРПО.

Во II главе «Материалы и методы» автор описывает дизайн исследования, дает характеристику пациенток, включенных в диссертационную работу, представляет информацию о критериях включения и исключения участниц исследования. Автором подробно описываются примененные методы исследования, включая высокотехнологичное микробиологическое и молекулярно-генетическое тестирование с помощью различных модификаций полимеразной цепной реакции. В данной главе представлены также методы статистической обработки полученных результатов. Следует отметить, что методы, представленные в диссертационной работе, воспроизводимы в лечебно-профилактических учреждениях, что позволяет широко использовать рекомендации автора в повседневной клинической практике.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. В ней автор приводит данные о частоте ПРПО у беременных и анализирует особенности родоразрешения таких пациенток. Также выполнен анализ анамнестических и клинических факторов риска, особенностей течения беременности с целью создания программы расчета риска ПРПО. Подробно рассмотрены факторы риска оперативного родоразрешения, хориоамнионита в родах и других неблагоприятных исходов для матери и новорожденного. Проанализированы характеристики микробиоценоза и экспрессия мРНК 21 иммунологического показателя в слизистой оболочке цервикального канала, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте. Материал изложен подробно, четко, хорошо иллюстрирован рисунками и таблицами.

В IV главе «Обсуждение результатов исследования» автор проводит обобщение и анализ полученных в ходе работы результатов в разрезе современных данных литературы, дополняя и расширяя их.

В заключении автор демонстрирует разработанный алгоритм выявления и ведения беременных группы высокого риска по развитию ПРПО, и алгоритм ведения латентного периода и родов у женщин с ПРПО в зависимости от наличия или отсутствия признаков воспалительного процесса. По результатам исследования сделано 18 выводов, которые логично вытекают из материалов работы. Практические рекомендации четко сформулированы и подтверждены результатами проведенных исследований, содержат факты и сведения, представляющие значительный научный и практический интерес. Заявленные автором цель и задачи выполнены.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, 21 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено 4 патента, зарегистрирована 1 программа для ЭВМ.

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

1. Как в целом, на основе комплексного обследования, можно охарактеризовать микробиологический статус «маточно-плацентарно-плодового» комплекса при ПРПО, в отличие от статуса с целым плодным пузырем?

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует ее содержанию, оформлен правильно, в соответствии с требованиями ВАК РФ.

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, а именно патогенезу, прогнозированию 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

Заместитель заместителя
генерального директора
по научно-исследовательской работе
ООО «Витбиомед+»,
доктор медицинских наук,
профессор



Кузнецова Ирина Всеволодовна

13.03.2023

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кузнецовой И.В. заверяю:
Генеральный директор
ООО «Витбиомед+»



Кузнецов Александр Сергеевич

Адрес организации: 119049, г. Москва, ул. Донская, д. 11, стр. 2

Телефон: +7 (495) 104-40-03;

официальный сайт: <https://vitbiomedplus.ru>; e-mail: info@vitbiomedplus.ru

С Жукова Ирина Игоревна 17.03.2023г.
камент