

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры акушерства и гинекологии
Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования "Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктора медицинских наук, профессора
Мальцевой Ларисы Ивановны
на диссертацию Кагановой Марии Александровны на тему:
«Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной
беременности: иммунологические и микробиологические аспекты
патогенеза, прогнозирование, оптимизация тактики ведения родов»,
представленную 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 решению актуальной проблемы клинического акушерства – изучению особенностей патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек с точки зрения сочетания микробиологических и иммунологических характеристик, на основании которых автор обосновывает совершенствование тактики ведения родов при доношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

Актуальность изучения проблем патогенеза и разработка методов преиндукции и индукции родов при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) обусловлена увеличением при указанной патологии частоты аномалий родовой деятельности, гипо- и атонических кровотечений, акушерского травматизма, нарушений маточно-плацентарного кровообращения и гипоксии плода, частоты оперативного родоразрешения.

10	№ 1230/02-23-20
ЛИСТОВ	15 03 20 23
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

Следует отметить, что общепринятые способы преиндукции и индукции родов при ПРПО далеко не всегда характеризуются высокой эффективностью, что свидетельствует о необходимости совершенствования методов ведения данной категории пациенток и разработки четких профилактических рекомендаций, основанных на особенностях патогенеза с точки зрения изменения микробиологических и иммунологических характеристик организма матери и плода.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна научного исследования М.А. Кагановой не вызывает сомнений. Впервые проанализированы факторы риска с различных точек особенностей патогенеза, учтены клинико-анамнестические факторы риска ПРПО, признаки наследственной дисплазии соединительной ткани, микробиологические и иммунологические особенности цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты. Эти факторы нашли отражение в создании и регистрации программы ЭВМ по выделению групп высокого риска ПРПО еще на этапе беременности. Впервые продемонстрировано, что при доношенной беременности с ПРПО микрофлора цервикального канала характеризуется снижением общей бактериальной массы и *Lactobacillus spp.*; фактором риска ПРПО при доношенной беременности являются: количество *Lactobacillus spp.* менее 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 %; *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* более 0,06 % в общем пуле микроорганизмов цервикального канала (результаты подтверждены патентом РФ 2740950 С1). В процессе работы были детально изучены особенности экспрессии 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 при физиологически протекающей беременности и беременности, осложненной ПРПО. В диссертационной работе представлены изменения экспрессии вышеуказанных иммунологических показателей в зависимости от наличия либо отсутствия определенных видов микроорганизмов, представлены тренды их взаимодействия между собой и особенностями морфологических изменений плаценты и плодных оболочек. Доказано, что при ПРПО и доношенной беременности в околоплодных водах повышается экспрессия ИЛ-8 и MMP9 и снижается ИЛ-18. Наличие общей бактериальной массы в околоплодных водах при ПРПО активизирует экспрессию основных участников воспалительного каскада (ИЛ-6, TNF α , TLR2, PTGS, RORC2) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, наличие облигатных анаэробов активирует ИЛ-1, ИЛ-6, PTGS2, TNF α , но не приводит к реализации клинических проявлений инфекции. При ПРПО в плодных оболочках наблюдается активация ИЛ-8, TGF β и MMP8, присутствие анаэробов приводит дополнительно к активации ИЛ-1, ИЛ-8, TNF α и TLR2. При ПРПО в плаценте отмечается повышение частоты экспрессии ИЛ-4. На основании изучения показателей белкового, углеводного и электролитного обменов в околоплодных водах при ПРПО выявлены активация белкового обмена с усилением выработки СРБ, развитие гипознергетического состояния, дисбаланса электролитов без изменения уровня глюкозы. Доказано, что частота клинического хориоамнионита при ПРПО составляет лишь 3,2 % и зависит не от факта ПРПО и продолжительности безводного периода, а от исходных параметров: перенесенное ОРВИ (ОРЗ) в третьем триместре, особенностей ведения родов, в частности числа влагалищных исследований, и реакции маркеров воспалительного процесса (СРБ свыше 12,4 мг/л при норме менее 5 мг/л) на момент поступления. Предложен новый критерий диагностики клинического хориоамнионита при 18-часовом безводном периоде - СРБ свыше 4 норм. Выявлено, что признаки гистологического хориоамнионита встречаются более чем в 60 % случаев вне зависимости от

своевременности излития околоплодных вод, а при ПРПО превалируют инволютивно-дистрофические изменения в плодных оболочках. С увеличением безводного периода до 24 часов не нарастает частота воспалительных изменений в плаценте, пуповине и плодных оболочках и не увеличивается риск акушерских и перинатальных осложнений. Автором выполнен математический и статистический анализ с применением современных высокоинформативных методов, что послужило основанием для разработки оригинальных высокоинформативных прогностических и диагностических комплексов.

В работе приведен достаточный объем клинического материала (425 беременных), адекватный целям дизайн исследования с наличием репрезентативной выборки обследованных, использованы высокочувствительные современные методы молекулярно-биологических исследований, с выполнением соответствующих статистических и математических методов. Достоверность разработанных методов подтверждена патентом РФ на изобретение, 2 патентами РФ на способ диагностики, 1 свидетельством на программу для ЭВМ.

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

Степень обоснованности научных положений подтверждена результатами проведенных клинических и молекулярно-генетических методов исследования, сделанными на их основе выводами и практическими рекомендациями, и результаты диссертационного исследования соответствуют высокому методическому уровню.

Автором использованы современные подходы к исследованию, адекватно подобраны методы статистической и математической обработки результатов. Положения и новые идеи диссертационной работы подтверждены результатами собственных исследований и не расходятся с

практикой и экспериментальными данными, представленными в современных литературных обзорах.

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

К основным достоинствам работы М.А. Кагановой можно отнести ее практическую значимость, так как разработан и обоснован способ прогнозирования и профилактики ПРПО, способ прогнозирования септических осложнений, представлены новые показатели уровня СРБ, в качестве критериев развития хориоамнионита.

Автором предложен алгоритм ведения родов при ПРПО в зависимости от степени зрелости шейки матки, от наличия критериев воспалительного процесса. Оптимизация тактики родоразрешения беременных с ПРПО при доношенной беременности позволила снизить частоту оперативного родоразрешения, и как следствие материнской и перинатальной заболеваемости.

Предложенные М.А. Кагановой методики внедрены в клиническую практику и учебный процесс, что внесло значительный вклад в оптимизацию врачебной тактики в отношении групп риска ПРПО и развития осложнений в родах при данном осложнении.

Данные диссертационного исследования 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.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Кагановой М.А. построена по традиционному принципу, состоит из титульного листа, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, итогов выполненного исследования, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка сокращений и библиографического указателя, включающего 170 отечественных и 329 зарубежных источников. Диссертационная работа дополнена 120 таблицами и проиллюстрирована 28 рисунками, наглядно демонстрирующими основные результаты исследования.

Анализ диссертации по главам.

Введение написано в соответствии с современными требованиями к диссертационным работам. Автором доступно и четко изложены основные положения по проблеме. Цель исследования имеет четкую формулировку. Задачи и основные положения, выносимые на защиту, сформулированы грамотно, лаконично и последовательно, полностью раскрывают пути достижения поставленной цели.

В первой главе подробно изложено современное состояние проблемы по данным литературных источников. Представленный материал свидетельствует о высокой компетенции и информированности автора по проблеме диссертационного исследования. Приведенные аналитические материалы со ссылкой на источники составляют единый информационный блок, который отличает содержательность, продуманность изложения материала, включающего сведения, характеризующие современное состояние проблемы. Глава написана современным языком с акцентом на значимую информацию по проблеме исследования.

Автором информативно и всесторонне обозначены современные представления об особенностях патогенеза ПРПО, микробиологических и иммунологических изменениях на уровне плодных оболочек, околоплодных вод и плаценты. Автором четко изложены современные взгляды на

особенности ведения родов у пациенток с ПРПО при доношенной беременности.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно отражена характеристика обследуемых, представлены критерии включения и исключения в исследование, представлено описание общеклинических, микробиологических, гистологических методов исследования, а также дана характеристика молекулярно-генетическим и молекулярно-биологическим методам исследования. Доступно изложены использованные автором методы математического анализа результатов исследования с обоснованием их применения для решения поставленных задач. Глава позволяет понять и представить дизайн исследования с учетом всех групп и методов исследования. Обращает на себя внимание большой объем выполненных исследований: 5396 исследований, учитывающих 301 параметр.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Описаны факторы риска развития ПРПО при доношенной беременности с учетом клинико-анамнестических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований. Представлены особенности микробиоты и особенности экспрессии ряда иммунологических показателей (про- и противовоспалительных цитокинов, транскрипционных факторов, металлопротеиназ, Toll-подобных рецепторов, а также маркеров макрофагов CD 65 и PTGS2) цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты, а также их связь с особенностями гистологических изменений плаценты. Автором в работе был проведен детальный анализ особенностей течения родов, факторов, влияющих на продолжительность латентного периода и на увеличение частоты оперативного родоразрешения, материнских и перинатальных осложнений.

Кагановой М.А. установлен диагностический стандарт особенностей микробиоты и экспрессии РНК ИЛ-18 и TLR2 цервикального канала у пациенток с ПРПО при доношенной беременности.

В завершении главы созданы математические модели расчета риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности и особенностей ведения родов в зависимости от наличия или отсутствия у беременных септического компонента.

В заключении подведены итоги полученных результатов, сделан акцент на наиболее важные стороны полученного фактического материала, сопоставлены результаты собственных исследований с исследованиями других авторов. Итоги выполненной диссертационной работы и рекомендации основаны на представленных материалах, проведены лично автором. Они вытекают из поставленных целей и задач и имеют важное научно-практическое значение.

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

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения при ПРПО и доношенной беременности внедрены в учебный процесс 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 в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов, клинических ординаторов, врачей, а также в практическую работу 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».

В ходе работы возник вопрос к диссертанту:

- Какие изменения иммунологических показателей по результатам Вашего исследования наиболее характерны при преждевременном разрыве

плодных оболочек в сравнении с интактным плодным пузырем, о чем они свидетельствуют?

Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

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

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и ее содержанию, оформление отвечает требованиям ВАК РФ. Библиографический указатель составлен в соответствии с нормативными требованиями.

7. *Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»*

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, представляет собой завершенную научную квалификационную работу, 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.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Казанской государственной медицинской академии
— филиала федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор Мальцева Лариса Ивановна

« 10 » 03 2023 года

420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Бутлерова, д. 36; тел.+7(843)267-61-52; факс:+7(843)267-61-51; сайт:
<http://www.kgma.info>; e-mail: kma.rf@tatar.ru

Подпись д.м.н., профессора Мальцевой Л.И. «заверяю».

Ученый секретарь

Казанской государственной медицинской академии
— филиала федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент Ацель Евгения Александровна

С уважением исполнено 18.03.2023,
Казань