

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

д.б.н., профессор РАН

Д.В. Ребриков

24. 08. 2023 г.

11	№ 1230/22-23-19
ЛИСТОВ	07 02 2023
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности 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.

Актуальность темы.

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) определяется как самопроизвольный разрыв мембраны перед началом родовой деятельности, происходит в 6–26,5% доношенных беременностей по данным отечественных и зарубежных авторов, и ассоциирован с такими осложнениями родов как

аномалии родовой деятельности, увеличение частоты оперативного родоразрешения, медикализация родов, особую опасность представляют септические осложнения для матери и плода. По теме исследования имеется огромное количество «белых пятен», как в отечественном, так и в зарубежном научном сообществе, особенно спорными моментами являются аспекты патогенеза ПРПО и оптимальной тактики ведения родов. Данный факт в первую очередь обусловлен увеличением риска развития септических осложнений по мере нарастания длительности безводного промежутка. С другой стороны, ПРПО является фактором риска такого грозного осложнения, как выпадение петель пуповины, приводящего к развитию острого дистресса плода. Высокая частота осложнений ПРПО нередко требует проведения абдоминального оперативного родоразрешения, увеличивающего вероятность гнойно-септических осложнений в 5-20 раз, снижающего репродуктивный потенциал женщин. Согласно данным некоторых авторов, на долю ПРПО приходится значительная часть неонатальной заболеваемости и смертности. Так по данным А. Yasmina и А. Barakat (2017г.) ранний неонатальный период детей после родов, осложненных ПРПО, сопровождался респираторным дистресс-синдромом в течение первых суток жизни в 42,8 %, желтухой – в 31,45 %, лихорадкой – в 14,2 %, признаками неврологических нарушений – в 11,5 % случаев. Следует сказать, что актуальность прогнозирования ПРПО в основном обусловлена отсутствием достоверных методов его профилактики. Эффективность прогноза времени наступления ПРПО определяет возможность превентивной подготовки родовых путей при достижении доношенного срока гестации, что гипотетически позволит снизить не только частоту материнской и перинатальной заболеваемости, но и оперативного родоразрешения. Между тем, высокотехнологичные методы оценки вероятности ПРПО не находят применения в рутинной акушерской практике ввиду своей высокой стоимости, длительности проведения и трудоемкости диагностических тестов. Поэтому целью представленного исследования явилось снижение материнской заболеваемости и улучшение перинатальных

исходов при доношенной беременности с ПРПО путем оптимизации ведения родов, основанной на анализе клинико-анамнестических, микробиологических и иммунологических предикторов. Подобный подход позволит учесть технические возможности большинства родовспомогательных учреждений Российской Федерации, а в перспективе – снизить частоту акушерской и перинатальной патологии.

Вышеперечисленные аспекты наряду с широкой распространенностью данной патологии диктуют необходимость поиска новых пациент-ориентированных подходов к прогнозированию и профилактике ПРПО при доношенной беременности, создания алгоритма выделения группы риска по развитию данной патологии. В связи с вышеизложенным, повышение эффективности методов профилактики ПРПО при доношенной беременности с применением современных молекулярно-биологических методов исследования, несомненно, представляет большой интерес, как с научной, так и с практической точки зрения. Детальное изучение микробиологического статуса и иммунологических параметров при доношенной беременности в зависимости от целостности плодного пузыря позволят экстраполировать полученные результаты диссертационного исследования на проблему преждевременных родов, одной из наиболее сложных и актуальных тем современного акушерства.

Диссертация выполнена в рамках комплексной НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (номер государственной регистрации 01201053583) и «Проблемы репродуктивного здоровья женщин в различные возрастные периоды и пути их решения» (номер государственной регистрации АААА-А21-121011990153-5).

Диссертационная работа соответствует паспорту специальностей 3.1.4.

Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, пунктам 3, 4 и 5 паспорта специальности Акушерство и гинекология.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Впервые проведено комплексное изучение клинико-анамнестических факторов, микробного пейзажа плацентарного комплекса, экспрессии мРНК 21 параметра иммунологических показателей, гистологических исследований плаценты и плодных оболочек и биохимических показателей околоплодных вод у пациенток с ПРПО при доношенной беременности с помощью разработанного устройства (патент 198317 U1).

Впервые разработана программа ЭВМ расчета факторов риска развития ПРПО при доношенной беременности (патент 2021669307).

Впервые выполнено комплексное изучение микробного пейзажа методом ПЦР-РВ цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты при доношенной беременности с целым плодным пузырем и при его преждевременном разрыве. Благодаря современным молекулярно-биологическим исследованиям установлен вариант нормы микробиоты фето-плацентарного комплекса при доношенной беременности: присутствие представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* в плаценте, на плодных оболочках и в околоплодных водах. При чем околоплодные воды содержат минимальное количество микроорганизмов по сравнению с плацентой и плодными оболочками, но видовое разнообразие их максимально. Существенно расширены представления о микробиоте цервикального канала при доношенной беременности, осложненной ПРПО: микрофлора цервикального канала характеризуется снижением ОБМ и снижением *Lactobacillus spp.* (патент 2740950 C1).

Впервые методом ОТ-ПЦР выполнена оценка экспрессии генов мРНК провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, Toll-подобных

рецепторов (TLR4, TLR7), транскрипционных факторов, металлопротеиназ, CD68, PTGS в различных локусах: цервикальный канал, плацента, плодные оболочки и околоплодные воды при доношенной беременности в зависимости от целостности плодного пузыря, оценено соотношение экспрессии вышеперечисленных параметров с общепринятыми маркерами воспаления (СРБ) и особенностями гистологических изменений плаценты и плодных оболочек.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, современных методах обследования пациентов, скрупулезной статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины. Автором проведено проспективное клиническое наблюдение исходов родов 7450 пациенток с доношенной беременностью, у 785 пациенток из 5851 запланированных на роды через естественные родовые пути произошел преждевременный разрыв плодных оболочек. На основании этих данных была рассчитана истинная частота ПРПО у беременных, подлежащих родоразрешению на втором уровне, а также проведена оценка особенностей родоразрешения данной категории пациенток. На основании когортного проспективного исследования 425 беременных были выявлены факторы риска ПРПО.

Полученные выводы и практические рекомендации достоверны, так как вытекают из результатов исследования. М.А. Каганова лично проводила все этапы исследования и обработку полученных данных. Рекомендации, разработанные на основании итогов диссертационного исследования, практико-ориентированы, что придает особую значимость выбранной теме.

Все исследования проведены с учетом требований российских и международных законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Математическая

обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По материалам диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе 21 статья в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки РФ, из которых 5 статей в научных изданиях, входящих в МБД Scopus. По теме выполненной работы получено 3 патента РФ на изобретение, 1 свидетельство на программу для ЭВМ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Содержание автореферата и печатных работ в полной мере соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Научная новизна исследовательской работы М.А. Кагановой заключается в решении важной медицинской проблемы – разработке высокоинформативных патогенетически обоснованных методов прогнозирования ПРПО при доношенной беременности. Полученные результаты исследования позволили по-новому подойти к оценке индивидуальных колебаний микробиоты, составляющих микробиологическую основу конституциональной специфики цервикального канала и фетоплацентарного комплекса.

Выявленная автором взаимосвязь клинико-лабораторных параметров с особенностями микробиологического статуса цервикального канала при ПРПО и доношенной беременности, дала возможность разработать алгоритм выявления групп риска по развитию данного осложнения. Установлен диагностический стандарт нормоценоза цервикального канала при доношенной беременности: *Lactobacillus spp.* более 99,3 %; *Gardnerella*

vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp. менее 0,08 %; *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* менее 0,06 % в общем пуле микроорганизмов.

Автором определены входящие в состав микробиоты плаценты, плодных оболочек и околоплодных вод микроорганизмы при доношенной беременности с интактным плодным пузырем и ПРПО, отличные от микробиоты цервикального канала, что в дальнейшем позволит усовершенствовать методы прогнозирования развития септических осложнений у матери и плода.

Разработанные М.А. Кагановой логистические регрессионные модели позволили сформировать группы риска по оперативному родоразрешению, септическим осложнениям и перинатальным осложнениям в группе беременных с ПРПО.

Автором изучены особенности экспрессии транскрипционных факторов в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте и их связь с гистологическими изменениями плаценты и плодных оболочек как при физиологически протекающей доношенной беременности, так и при осложненной ПРПО, что само по себе представляет научный интерес, т.к. локальные особенности экспрессии мРНК генов транскрипционных факторов при беременности еще изучены недостаточно и открывают широкие перспективы для дальнейших научных исследований. Автором определен статус 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, Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR7), металлопротеиназ (MMP8, MMP9), PTGS2, CD68 при доношенной беременности и интактном плодном пузыре в плаценте, околоплодных водах, плодных оболочках и цервикальном канале, и установлены предикторы развития ПРПО при доношенной беременности.

Авторская система профилактических корригирующих мероприятий у женщин на этапе беременности на основе выявленных факторов риска ПРПО позволит предсказать данное осложнение и дает возможность реализации

персонифицированного подхода к ведению родов. Разработанный М.А. Кагановой алгоритм принятия решений обосновал ряд превентивных мероприятий, способствующих профилактике развития ПРПО и хориоамнионита в родах у пациенток с ПРПО и доношенной беременностью.

Изложены основные морфологические критерии ПРПО при доношенной беременности и доказано отсутствие взаимосвязи увеличения безводного периода с частотой воспалительных изменений в плаценте, что позволило доказать безопасность выжидательной тактики до 24 часов безводного периода. Выявлены факторы, наиболее значимо влияющие на частоту оперативного родоразрешения при ПРПО и доношенной беременности.

Разработаны клинико-лабораторные предикторы развития хориоамнионита, внутриутробного инфицирования плода, неонатальной желтухи и асфиксии плода при доношенной беременности, и предложены критерии для дифференцированного выбора метода родоразрешения у пациенток с ПРПО.

Обоснована система профилактических корригирующих мероприятий, направленных на снижение частоты ПРПО при доношенной беременности у женщин на этапе ведения беременности и родов. Интерес научного сообщества к данной работе подтверждается тем, что материалы диссертации используются в учебном процессе подготовки студентов и ординаторов медицинских ВУЗов, на этапе непрерывного медицинского образования при профессиональной переподготовке, повышении квалификации и тематическом усовершенствовании врачей акушеров-гинекологов.

Значимость работы для практического здравоохранения определяется клиническим интересом к разработанным автором схемам принятия решения. 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». Существует перспектива дальнейшей разработки профилактических рекомендаций на основании полученных данных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Полученные автором результаты можно широко использовать как на практике, так и в образовательном пространстве. Предложенные автором высокоинформативные математические модели прогнозирования ПРПО при доношенной беременности со стратификацией по группам риска обосновывают показания к назначению превентивных мероприятий и могут быть широко использованы в акушерско-гинекологической службе как на амбулаторном, так и на стационарном этапе.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии, в материалах лекций, семинаров и практических занятий для студентов, ординаторов и слушателей циклов усовершенствования и повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов.

Замечания по диссертационной работе.

Принципиальных замечаний по проведенному исследованию нет.

В порядке дискуссии возникает вопрос:

В чем особенности патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности на основании полученных результатов диссертационного исследования?

Заключение.

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 учёной степени доктора медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которого имеют существенное значение для современного акушерства и гинекологии.

В исследовании Кагановой Марии Александровны решена важная современная научная крупная практическая проблема снижения материнской заболеваемости и улучшения перинатальных исходов за счет повышения эффективности профилактики ПРПО при доношенной беременности и оптимизации ведения родов у пациенток с данным осложнением.

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 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв на диссертацию обсуждён на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (протокол № 5 от «17» января 2023 г.).

Заведующая кафедрой
акушерства и гинекологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор
3.1.4. Акушерство и гинекология



Юлия Эдуардовна Доброхотова

«24» 01 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Ю.Э.Доброхотовой «заверяю»

Адрес организации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Тел.: +7 (495) 434-14-22



С уважением и благодарностью 7.02.2023г.
Татьяна