

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Кан Натальи Енкиновны на диссертацию Дмитриевой Марии Петровны на тему: «Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек: предикция и профилактика», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Преждевременные роды остаются главной причиной перинатальной заболеваемости и младенческой смертности, а их частота не имеет тенденции к снижению. Дети, рожденные преждевременно, имеют тяжелые последствия для здоровья в виде неврологических, метаболических, когнитивных расстройств, что, несомненно, определяет значимость и необходимость поиска причин, а также методов профилактики данного осложнения беременности. Наибольший вклад в перинатальные показатели вносят дети, рожденные в сверхранние сроки беременности с экстремально низкой массой тела при рождении поскольку их выживание проблематично, а заболеваемость выживших весьма значительна. Особый интерес представляют преждевременные роды, начавшиеся с преждевременного разрыва плодных оболочек, поскольку связаны с большим количеством инфекционно-воспалительных осложнений как у матери, так и у новорожденного. Известно, что одним из патогенетических механизмов преждевременных родов является ранняя идиопатическая активация нормального процесса родов, основой которой является воспалительная децидуальная активация, проявляющаяся каскадом реакций про- и противовоспалительных цитокинов.

Значительный вклад исследуемого осложнения беременности в структуру перинатальной заболеваемости и смертности определяет высокую социальную и медицинскую значимость и не вызывает сомнения в актуальности темы, избранной автором.

Таким образом, диссертационная работа Дмитриевой М.П., посвященная оптимизации тактики ведения недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в сверхранние сроки, с учетом системного и локального цитокинового профиля матери с целью улучшения перинатального исхода является актуальной и имеет несомненную научно-практическую значимость.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертационной работе Дмитриевой М.П. научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на тщательно проведенном анализе данных. Избранные методологические подходы отвечают целям и задачам исследования, при этом работа отличается внутренним единством и последовательностью.

В работе применены высокотехнологичные методы исследования цитокинового профиля: молекулярно-генетический анализ для определения полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов, метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета в соскобе эпителиальных клеток нижнего отдела репродуктивного тракта у женщин, метод иммуноферментного анализа для определения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Современные методы исследования и достаточный объем клинического материала обеспечивает высокий уровень достоверности результатов.

Достоверность результатов исследования обеспечена посредством корректно проведенной статистической обработки полученных данных с помощью современного программного обеспечения, что демонстрирует четкое следование принципам доказательной медицины.

Выводы и практические рекомендации, представленные на основании выполненного исследования, аргументированы, соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из полученных данных и

свидетельствуют о том, что автор полностью справился с поставленной целью.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

Детальный анализ результатов обследования пациенток, вошедших в исследование, включая оценку клинико-анамнестических данных, акушерского и гинекологического статуса, данных локального и системного цитокинового профиля беременных, а также молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов цитокинов, позволил автору получить уникальные данные с высокой степенью научной новизны. Результаты работы расширяют существующие представления о патогенезе и предикторах преждевременного разрыва плодных оболочек, а полученные данные о влиянии материнских генетических факторов на перинатальную заболеваемость позволяют дополнить тактику ведения недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек с целью улучшения перинатальных исходов.

В результате молекулярно-генетического анализа, при котором выполнено определение полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов в крови у беременных исследуемых групп, автором впервые установлено, что генотип матери СС гена IL18: -137G>C повышает риск преждевременных родов, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 22-27 недель 6 дней в 5,6 раза. Обнаруженный молекулярно-генетический предиктор преждевременного разрыва плодных оболочек (генотип матери СС гена IL18: -137G>C) ассоциирован с повышением уровня IL-18 в крови у беременных, что подчеркивает функциональное состояние гена.

Автором обозначены предикторы сепсиса новорожденных от матерей со сверхранными преждевременными родами при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней: безводный период более двух суток, выраженное маловодие (индекс амниотической жидкости менее 1-го

перцентиля) на момент родоразрешения; генотип матери СС гена IL18: -137G>C. Полученные результаты позволили патогенетически обосновать целесообразность включения в план обследования беременных со сверххранним излитием околоплодных вод полиморфизма провоспалительного цитокина IL18: 137G>C. Установленные предикторы являются значимыми практическими результатами, определяющими возможность для акушеров-гинекологов выбора наиболее эффективных стратегий профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертационная работа Дмитриевой М.П. имеет не только фундаментальное значение для научного сообщества, но и несомненную практическую направленность. К наиболее значимым результатам диссертационного исследования можно отнести разработанные автором мероприятия, направленные на снижение частоты возникновения сепсиса у недоношенных новорожденных, заключающиеся в пролонгировании беременности не более двух суток после установки диагноза «преждевременный разрыв плодных оболочек» при индексе амниотической жидкости более 1-го перцентиля при наличии у матери генотипа СС IL18: -137G>C.

На основании комплексного анализа полученных данных о характере системного и локального воспалительного ответа у исследуемых беременных, а также результатов изучения генетических маркеров несвоевременного излития околоплодных вод автором разработан и запатентован способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке до 28 недель беременности. Данный способ позволяет проводить своевременную стратификацию риска сверххранного излития околоплодных вод у беременных с интактными плодными оболочками и таким образом оптимизировать тактику ведения беременности. Немаловажно, что данный способ автоматизирован за счет разработанной компьютерной программы и прост в использовании.

Содержание работы

Диссертационная работа построена по традиционному типу, изложена научным языком на 109 страницах компьютерного текста и содержит достаточное количество иллюстраций. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, клинической характеристики групп, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для внедрения в практику и библиографического указателя литературы, включающего 183 источника, из них 89 отечественных и 94 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 8 рисунками.

В главе 1 (обзор литературы) изложены анализ публикаций зарубежных и российских исследований, отражающих современные представления о проблеме преждевременного разрыва плодных оболочек. Подробно представлены аспекты патогенеза несвоевременного излития околоплодных вод, а также вопросы современной акушерской тактики по исследуемому вопросу в соответствии с зарубежными и отечественными клиническими рекомендациями. Особое внимание автор уделяет роли полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов и их влияния на цитокиновый профиль беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от перинатальных исходов. Изучаемая тема достаточно освещена в обзоре литературы, изложена доступным литературным языком, отражая все грани проведенного исследования.

В главе 2 представлена клиническая характеристика включённых в исследование пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек в сверхранние сроки беременности и при физиологически протекающей беременности. Автором проанализированы данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных беременных, при этом особое внимание автор уделила особенностям течения беременности в первом триместре. Подробно отражены особенности микробиоценоза влагалища беременных исследуемых групп. Большой интерес представляет

анализ полиморфизмов генов противовоспалительных и провоспалительных цитокинов у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек и при их интактном состоянии. Подробно представлены особенности воспалительного ответа у беременных клинических групп как в нижнем отделе репродуктивного тракта, так и в крови. Получены очень интересные результаты. На основании полученных результатов разработан и запатентован способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке до 28 недель беременности, который является украшением диссертационной работы. Данный способ позволяет выделить высокую группу риска данного осложнения у беременных при интактных плодных оболочках, и таким образом разработать персонифицированную тактику ведения беременности с учетом полученных данных.

В главе 3 подробно представлен анализ влияния тактики ведения беременности и способа родоразрешения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек на перинатальную заболеваемость и смертность. Установлены предикторы сепсиса недоношенных новорожденных. Большой интерес представляет проведенная оценка влияния наследственных факторов матери (полиморфизм гена провоспалительного цитокина IL18: 137G>C у матери) на перинатальную заболеваемость. Автором установлено, что предиктором сепсиса новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней является генотип матери CC гена IL18: 137G>C.

В главе 4 представлен заключительный этап исследовательской работы. Автором разработана модель мероприятий для предикции и профилактики преждевременного разрыва плодных оболочек в сверхранние сроки. Данная модель является современной и представляет большой научный и практический интерес. А также на основании установленных автором в ходе исследования материнских предикторов сепсиса новорожденных дополнена тактика ведения беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек до 28 недель, направленная на

снижение риска сепсиса новорожденных и улучшение перинатальных исходов

Выводы и практические рекомендации подкреплены хорошей доказательной базой, убедительны, аргументированы и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Результаты работы изложены в 11 публикациях, 7 из которых – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, также получен патент на изобретении. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Автореферат содержит все ключевые моменты диссертации.

В ходе рецензирования работы возникли вопросы к диссертанту:

1. Какова экономическая сторона вопроса разработанного Вами способа прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в сверхранние сроки беременности?

2. Какие лечебно-профилактические мероприятия, по Вашему мнению, целесообразно проводить пациенткам при установленном высоком риске преждевременного разрыва плодных оболочек?

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

Заключение

Диссертационная работа Дмитриевой Марии Петровны на тему: «Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек: предикция и профилактика», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, выполненная под руководством доцента, доктора медицинских наук Кузнецовой Натальи Борисовны, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, установившую факт молекулярно-генетической детерминированности сверхранных преждевременных родов, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек, что выражается в потенцировании избирательного повышения продукции

определенных провоспалительных цитокинов во втором триместре беременности.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Дмитриевой Марии Петровны отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. от 20 марта 2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Дмитриева Мария Петровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор, заместитель директора
по научной работе федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Кан Наталья Енкиновна

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Кан Н.Е. заверяю:

ученый секретарь федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: +7(495) 531-44-44
E-mail: info@oparina4.ru

«10» октября 2022 г.