

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Юрьева Сергея Юрьевича на диссертационную работу Григорьевой Екатерины Юрьевны на тему: «Преждевременный разрыв плодных оболочек: роль регуляторно-транспортных белков в прогнозе внутриутробных инфекций», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность проблемы

Диссертационная работа Григорьевой Екатерины Юрьевны посвящена актуальной проблеме в области акушерства, гинекологии и неонатологии. Преждевременный разрыв плодных оболочек встречается от 38 до 51% всех преждевременных родов, фактически каждый десятый ребенок рождается преждевременно, из них почти треть умирает, у остальных высок риск перинатальной и младенческой заболеваемости и инвалидности.

Необходимо учитывать, что плацентарный барьер является мощной преградой на пути проникновения инфекции от матери к плоду – далеко не все инфицированные женщины и носительницы условно-патогенной флоры рожают внутриутробно инфицированных детей (ВУИ). В основе большинства случаев ПРПО при недоношенной беременности лежит инфекционный фактор, что определяет высокий риск инфекционно-воспалительных осложнений у матери и плода. К современным перинатальным технологиям, направленным на улучшение исходов при беременности, осложненной ПРПО в недоношенном сроке, относят пролонгирование беременности с целью повышения жизнеспособности плода, антенатальную кортикостероидную терапию и назначение сульфата магния для профилактики неврологических нарушений у новорождённых. В этой связи крайне актуальным является поиск факторов риска и маркеров ВУИ, позволяющих принять правильное решение о тактике ведения

беременности и времени родоразрешения при ПРПО в сроке до 34 недель гестации. Выбор оптимальной тактики ведения пациенток с ПРПО, прогнозирование реализации ВУИ плода, позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

**Степень обоснованности научных положений, выводов
и рекомендации, сформулированных в диссертации**

Изложенные в диссертационном исследовании научные положения, выводы, практические рекомендации подтверждены данными исследования, чётко сформулированы и основаны на полноте и широте литературно-библиографической справки, достаточном числе наблюдений, использовании современных методов исследования и статистической обработки материалов. По итогам работы сформулировано 5 выводов, которые соответствуют материалам исследования и отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации обоснованы и могут служить руководством к практической работе. Основные результаты исследования в полном объёме представлены в 13 научных работах, в том числе 4 статьи в журналах из перечня рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. По материалам диссертации получен 1 патент РФ, зарегистрирована программа для ЭВМ, две базы данных.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций подтверждена на достаточном объёме клинического материала с использованием современных методов статистической обработки материалов научного поиска.

Научная новизна определяется подходом к изучению обсуждаемой патологии, а также четко сформированным контингентом обследованных пациенток. Предложена методика прогнозирования ВУИ с помощью математического моделирования при ПРПО у беременных, позволяющая

оценить риск рождения детей с тяжелой генерализованной инфекцией на основании многофакторного анализа клинико-anamnestических предикторов. Показатели качества разработанной модели обладают отличным качеством прогноза и могут применяться на практике. Но провести расчеты по представленным формулам без применения вычислительной техники является очень трудоёмкой задачей. В связи с этим, с целью адаптации построенной модели к практическому применению, автором была разработана компьютерная программа «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации», которая впервые по клинико-anamnestическим (мазок на флору, потери беременности в анамнезе, угроза прерывания беременности и ОРЗ во время текущей беременности при наличии гинекологической инфекции) и иммунологическим ($\alpha 2$ -МГ в сыворотке и околоплодных водах) данным дает возможность спрогнозировать наличие и степень тяжести ВУИ в 94,5% у новорожденного при ПРПО у беременной, что позволяет решить вопрос о целесообразности пролонгирования беременности и снижения частоты неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с инфекцией.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основании полученных данных разработана программа ЭВМ «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации», обоснована необходимость внедрения в практику определения содержания ЛФ, $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ в крови и околоплодных водах беременных с ПРПО в качестве дополнительных прогностических критериев тяжести внутриутробной инфекции у плода и новорожденного с точностью прогнозирования более 90%. Создан комплексный алгоритм тактики ведения беременности, что позволяет увеличить срок безопасного пролонгирования беременности или, напротив, провести скорейшее родоразрешение, не утяжеляя состояние плода и матери, а также начать лечение ребенка

своевременно, с первых минут жизни, так как для плода и здоровья будущего ребенка чрезвычайно важна каждая неделя внутриутробной жизни.

Применение разработанной программы прогнозирования генерализованных форм ВУИ позволит принять правильное решение по тактике ведения беременности, месте, сроке и методе родоразрешения, снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов связанных с инфекцией и недоношенностью.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертации используются в практике врача акушера-гинеколога в акушерском стационаре, а также в учебном процессе по программам последипломного образования для ординаторов и повышения квалификации врачей.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация Григорьевой Е.Ю. написана в соответствии с общепринятым стандартом, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты изложены логично и последовательно, их обсуждение проведено в дискуссионном стиле.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, определены цель и задачи работы, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Цель диссертационной работы чётко сформулирована, соответствует названию и отражает суть проведённого исследования. Задачи диссертационной работы отражают её выполнение, выстроены логично, сформулированы точно и раскрывают поставленную цель.

Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы, где автор приводит сведения о факторах риска ВУИ плода и новорожденного у беременных с ПРПО, прогнозированию этих осложнений. Обзор читается легко, интересен, отражает круг поставленных в работе вопросов,

обосновывает необходимость исследования сыворотки крови, околоплодных вод беременных с ПРПО и пуповинной сыворотки их новорожденных на содержание регуляторно-транспортных белков: лактоферрина (ЛФ), альфа2-макроглобулина (α 2-МГ), альфа1-антитрипсина (α 1-АТ) и альбумина (АЛБ). Обзор литературы содержит 62 отечественных и 80 зарубежных источников и, в целом, соответствует содержанию работы.

Во второй главе представлены материалы и методы научного исследования. Данная глава отражает достаточный объём клинических данных (в исследование включены 119 пациенток). Описаны методы обследования, выбор которых обусловлен задачами работы. Использованы современные программы статистической обработки.

В 3 главе представлены результаты собственных исследований. В данной главе приведены клинические предикторы риска тяжелых, генерализованных ВУИ у беременных с ПРПО. Были изучены: паритет, социальный статус беременных, ЭГЗ, ОАГА, течение беременности, состояние детей при рождении, клинико-лабораторные показатели, течение раннего неонатального периода, исходы.

Наибольшее количество женщин находились в возрасте от 21 до 29 лет. Анализ детородной функции продемонстрировал следующее: группа контроля и группа ПРПО статистически значимо различаются по паритету беременности, в группе ПРПО выше доля женщин с третьей беременностью и более, а также в группе ПРПО статистически значимо выше, чем в контроле, доля женщин с потерями беременности в анамнезе и абортами.

По профессиональной деятельности, образованию и семейному положению статистических различий между группами не было.

В структуре соматических заболеваний основных групп беременных и группы контроля достоверно значимых различий не было. При анализе влияния гинекологических заболеваний в анамнезе на риск ВУИ выявлено, что у беременных с ПРПО, родивших детей с генерализованной формой ВУИ было наличие ИППП в анамнезе. Осложнений послеродового периода

в группах наблюдения не было. Генерализованная форма ВУИ статистически значимо ассоциирована с наличием потерь беременности в анамнезе, бактериальным вагинозом, носительством ИППП, в том числе Herpes simplex, угрозой прерывания беременности в ранних сроках, большей длительностью безводного периода (113 часов). Локализованная форма ВУИ ассоциирована с носительством возбудителей ИППП, угрозой прерывания беременности в ранних сроках, ОРЗ во время текущей беременности.

В главе четвертой описан активный поиск иммунологических предикторов генерализованных форм ВУИ. Проведено сравнительное изучение содержания регуляторно-транспортных белков: альфа2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ), альфа1-антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ), лактоферрина (ЛФ) и альбумина в сыворотке крови, околоплодных водах беременных с ПРПО и пуповинной сыворотке новорожденных, как возможных прогностических маркеров наличия/отсутствия ВУИ и степени ее тяжести.

Установлено, что в **сыворотке венозной крови** женщин при ПРПО (с 24 до 33 недель беременности), по сравнению с контрольной группой здоровых беременных в аналогичном сроке, выше уровень ЛФ (3,2мг/л, против 1,7мг/л, $p < 0,001$), и ниже альбумина (35,5г/л, против 38,4г/л, $p < 0,001$).

Анализ взаимосвязи исследуемых белков в крови беременных с ПРПО со степенью тяжести ВУИ выявил высокодостоверную зависимость $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ от степени тяжести ВУИ новорожденного. Изменения в крови беременных с ПРПО концентраций двух изученных ингибиторов протеиназ ($\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ) демонстрирует однонаправленный характер и выраженную ассоциацию с тяжестью ВУИ новорожденного. Это является важным компонентом патогенеза ВУИ, поскольку низкая концентрация ингибиторов протеиназ при генерализованной форме свидетельствует о резко сниженном потенциале защитных антипротеазных механизмов беременной в борьбе с инфекцией, а повышенный уровень данных белков в крови, напротив, отражает, достаточный уровень защиты в ответ на патогенны и хорошую барьерную функцию плаценты.

Автор прослеживает, что при динамическом наблюдении до 17 суток пролонгирования беременности концентрация $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ в крови беременных при ПРПО в 24-33 недели гестации, родивших детей без ВУИ, оставалась неизменной и не отличалась от показателей здоровых беременных контрольной группы наблюдения. У беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации и рождении детей с признаками локализованной инфекции уровни альфа2-МГ и альфа1-АТ были повышены с 1-х суток наблюдения и оставались неизменными при пролонгировании беременности до 17 суток. Рождение детей с генерализованной ВУИ от матерей с ПРПО в 24-33 недели гестации сопровождалось крайне низкими показателями $\alpha 2$ -МГ и альфа1-АТ в крови наблюдения с 1-го дня излития околоплодных вод.

В главе пятой показан способ разработки компьютерной программы на основе логит-регрессии, с учетом клинических и иммунологических предикторов и изменений показателей регуляторно-транспортных белков сыворотки крови и околоплодных вод беременных с ПРПО и их новорожденных, изученных в рамках данной работы. С применением современных параметров нейронной сети прямого распространения с одним скрытым слоем и параметров затухания скорости обучения. Оптимальными настроечными параметрами, указанными в работе, являются 9 нейронов и скорость затухания 0,1.

Показатели качества разработанной модели говорят о том, что построенная нейронная сеть обладает отличным качеством прогноза и может применяться на практике. С целью адаптации построенной модели к практическому применению, была разработана компьютерная программа для расчета риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации, позволяет по клиническим факторам риска беременных (бактериальный вагиноз, потери беременности в анамнезе, угроза прерывания беременности и ОРЗ во время текущей беременности при наличии ИППП в анамнезе) и иммунологическим ($\alpha 2$ -МГ в сыворотке и

околоплодных водах) спрогнозировать наличие и степень тяжести ВУИ у новорожденного при ПРПО у беременной.

Глава «заключение» изложена в соответствии с логикой и последовательностью проведённой научной работы, в ней проведён анализ полученных данных и сопоставление их с данными других авторов. В работе 5 выводов и 3 практических рекомендаций. Выводы структурны и отражают смысловую нагрузку диссертационной работы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации изложены четко.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Григорьевой Е.Ю. изложена логично и последовательно, проиллюстрирована таблицами и рисунками, материал передан в научном стиле, доступным для понимания языком. Основные результаты исследования полностью представлены в опубликованных статьях и материалах конференций, приведённых в списке работ в автореферате. Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. Замечаний по оформлению диссертации также нет. В ходе рассмотрения возникли следующие вопросы:

1. Приведите данные частоты РНС и ПНС в основных группах.
2. Чем объясняется значимое отличие уровней АЛБ и ЛФ у в группе без ВУИ от контроля (табл. 25)?
3. Расчёт риска ВУИ предлагаемой программой и тактика ведения в сроке 24 недели и 33 недели будут одинаковы?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Григорьевой Екатерины Юрьевны «Преждевременный разрыв плодных оболочек: роль регуляторно-транспортных белков в прогнозе внутриутробных инфекций» является завершённой научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение важной задачи — разработка научно-обоснованной рациональной акушерской тактики ведения беременных женщин при преждевременном

разрыве плодных оболочек, имеет существенное значение для медицины, а именно для акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Григорьевой Екатерины Юрьевны соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание учёных степеней, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научная
специальность – акушерство и гинекология – 14.01.01

Юрьев Сергей Юрьевич

15.01.2021

Адрес: 634050, г.Томск, Московский тракт, 2

Тел.: 8 (3822) 909-823

Факс: 8 (3822) 533-309

Электронная почта: rector@ssmu.ru

Официальный сайт в Internet: <https://www.ssmu.ru/ru/about/>

Подпись д.м.н., профессора С.Ю. Юрьева заверяю:

дата « ____ » _____

2021 г.

