

## ОТЗЫВ

заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны на автореферат Григорьевой Екатерины Юрьевны «Преждевременный разрыв плодных оболочек: роль регуляторно-транспортных белков в прогнозе внутриутробных инфекций», представленный на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

**Актуальность** темы научного исследования не вызывает сомнения. Плодные оболочки представляют собой метаболически активную ткань, состоящую из амниотического эпителия, базальной мембраны, соединительной ткани, хориона и децидуальной оболочки. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – нарушение целостности оболочек плода и излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности с противоречиями в ее управлении представляет собой одну из наиболее важных проблем в акушерской практике встречается в 30% преждевременных родов, является грозным осложнением беременности, причиной неонатальной заболеваемости и в 40-70 % смертности вследствие сочетания недостаточности органов и лекарственного повреждения. Проблема ВУИ при ПРПО относится к социальной проблеме – повышения индекса здоровья среди недоношенных детей. На долю недоношенных детей приходится 75% случаев мертворождений, 60-70% ранней неонатальной и 65-75% младенческой смертности. Мертворожденность детей, родившихся до срока, составляет 86,5%, ранняя неонатальная смертность 85,5% и 164,56% перинатальная смертность. В мировой статистике здравоохранения зафиксировано: из 15 миллионов преждевременных родов – 1 миллион со смертельным исходом в год. Глубоко недоношенные младенцы, особенно с экстремально низкой массой тела, часто на пороге жизнеспособности, при выживаемости подвержены росту заболеваемости, высока вероятность проблем кардиореспираторных, умственная отсталость, церебральный паралич, нарушение зрения и слуха, по сравнению с младенцами, рожденными в срок, что создает значительную медицинскую, финансовую и психосоциальную нагрузку. Тема исследования недостаточно разработана как в отечественном, так и в зарубежном научном обществе. Работы по оптимизации тактики ведения беременных женщин известны, но применявшиеся методы либо инвазивны для плода, требуют значительных финансовых затрат и высокой квалификации исполнителей при проведении длительных тестов, либо описанные методы дают возможность прогнозировать только общий исход беременности, не позволяя оценить состояние плода и учитывают показатели, отличающиеся значительной индивидуальной вариабельностью (уровни цитокинов и аутоантител), способной оказать серьезное влияние на достоверность получаемых результатов. На сегодняшний день фактически не существует четких критериев диагностики и прогноза тяжести ВУИ плода, тактики ведения беременности и времени родоразрешения при преждевременном разрыве плодных оболочек с учетом персонализированного подхода к пациентке, что явилось поводом для проведения настоящей работы.



## **Научная новизна исследований и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Е.Ю.Григорьевой, обусловлена адекватной программой исследований, использованием современных методик исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение и выводы. В исследовательскую работу включены 412 беременных женщин в 24- 33 недели гестации, 119 из которых включены в научный анализ, согласно критериям включения, исключения и законченности набранной коллекции биологических жидкостей. Автором выполнено не только достаточно трудоемкое клиническое исследование, но и иммунологическое тестирование сыворотки крови, околоплодных вод и пуповинной сыворотки недоношенных новорожденных с использованием не только стандартных сертифицированных тест-систем, но и авторских, разработанных и запатентованных в иммунологической лаборатории Новокузнецкого института усовершенствования врачей. Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием сертифицированной программы Instat II (США). Построение прогностической модели осуществлялось с помощью логистической регрессии, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

## **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.**

Выполненное Григорьевой Е.Ю. исследование имеет большое теоретическое и практическое значение. Научная новизна работы заключается в том, что впервые установлена прогностическая значимость уровней альфа2-макроглобулина, альфа1-антитрипсина, альбумина и лактоферрина в сыворотке крови, околоплодных водах беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации в качестве маркеров наличия или отсутствия ВУИ и оценки ее степени тяжести. Доказаны предикторы генерализованной формы внутриутробной инфекции плода и недоношенного новорожденного в качестве низких уровней  $\alpha 2$ -МГ и  $\alpha 1$ -АТ в сыворотке крови беременных и повышенным уровнем  $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах у беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации. Установлены маркеры локализованной формы ВУИ, характеризующиеся повышенными концентрациями  $\alpha 2$ -МГ и  $\alpha 1$ -АТ в сыворотке крови беременных, в качестве дополнительного критерия прогноза локализованной формы определен повышенный сывороточный уровень лактоферрина. Выявлена взаимосвязь повышения концентрации острофазового лактоферрина со снижением уровня ингибитора протеиназ –  $\alpha 1$ -АТ в пуповинной сыворотке новорожденных с тяжелой генерализованной формой ВУИ, что указывает на снижение антипротеазной активности на фоне развития воспаления в реализации ВУИ. Впервые разработана программа для ЭВМ «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» на основе уровней регуляторно-транспортных белков у беременных, позволяющая с высокой долей вероятности оценить риск ВУИ и определить тактику безопасного пролонгирования беременности или своевременного родоразрешения



Результаты диссертационного исследования вносят вклад в науку и практику. Внедрение в практику определения содержания ЛФ,  $\alpha$ 2-МГ,  $\alpha$ 1-АТ в крови и околоплодных водах беременных с ПРПО позволяет использовать их 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.

Автореферат написан грамотно, материал изложен логично и доступно, построен по традиционному плану. В нем полностью изложены и аргументированы основные положения и выводы, полученные в результате исследования. Дизайн работы соответствует современным требованиям, количество наблюдений и использование современных статистических методов является достаточным для выявления обоснованных закономерностей, и формулировки выводов, отвечающих принципам доказательной медицины. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Григорьевой Е.Ю. «Преждевременный разрыв плодных оболочек: роль регуляторно-транспортных белков в прогнозе внутриутробных инфекций», соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК, автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – «Акушерство и гинекология».

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета  
ФГАОУ ВО Российского национального  
исследовательского медицинского  
университета имени Н.И. Пирогова  
Минздрава России, доктор медицинских  
наук (14.01.01 – акушерство и гинекология),  
профессор, заслуженный врач РФ

Доброхотова Юлия Эдуардовна

« 08 » декабря 2020 г.

Ученый секретарь, доцент



 Демина О.М.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

Тел.: +7 (495) 434-0329

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)