

МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России)
Муравьева-Амурского ул., д. 35, г. Хабаровск,
680000
тел. (4212) 30-53-11; факс (4212) 32-55-92
E-mail: rec@mail.fesmu.ru <http://www.fesmu.ru>
ИНН 2721020896 КПП 272101001 ОГРН
1032700296078

№ _____
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

доктор медицинских наук,
доцент, член-корреспондент РАН
К.В. Жмеренецкий



2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Гребневой Вероники Сергеевны на тему «Аntenатальное прогнозирование врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Гребневой Вероники Сергеевны на тему «Аntenатальное прогнозирование врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией» актуальна, имеет не только медицинское, но и социальное значение. Согласно литературным данным от 15 до 25% новорожденных внутриутробно инфицированы патогенными вирусами, бактериями, простейшими, грибами, условно-патогенной флорой. Высокая частота инфекций перинатального периода напрямую связана с увеличением количества женщин репродуктивного возраста с носительством возбудителей скрытых инфекций. Ежегодно регистрируется до 90 миллионов инфицированных *Chlamydia trachomatis* (от 10% до 40% всех беременных).

При этом у подавляющего большинства беременных отсутствуют выраженные клинические проявления – симптоматика стерта или отсутствует. И если в случае острой формы инфекционного заболевания (краснуха, ЦМВ, сифилис) есть четкие рекомендации по лечению (включая прерывание беременности из-за высокого риска развития тяжелой патологии), то при скрытых формах заболевания, как и при, проявляющих себя только на фоне нарушения иммунного ответа, нет четких критериев по ведению беременности и по прогнозу состояния новорожденного. В клинической практике все чаще встречаются случаи, когда «практически здоровая» по результатам стандартного клинико-лабораторного обследования беременная, у которой имеется только носительство возбудителей или наличие IgG антител с формированием нестерильного иммунитета, рождает больного ребенка с выраженными признаками системной воспалительной реакции, низкой оценкой по шкале Аргар, с врожденными инфекционными заболеваниями (ВИЗ) и тяжелым течением раннего неонатального периода. Но, поскольку наличие хламидийной инфекции заканчивается примерно в 70% случаев рождением здоровых детей, а антибиотикотерапия сама по себе не безопасна для плода, этим женщинам не назначают соответствующее лечение во время беременности и применяют тактику естественного родоразрешения. В этой связи, актуальным является поиск критериев прогноза ВИЗ плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией. Для достижения поставленной цели были исследованы альтернативные, редко применяемые в широкой клинической практике показатели, в том числе регуляторные и транспортные белки, модулирующие синтез цитокинов и развитие воспалительной реакции, обладающие антибактериальной активностью: лактоферрин (ЛФ) и альфа-2-макроглобулин (α 2-МГ), альфа-1-антитрипсин (α 1-АТ), альбумин (АЛБ). В отличие от цитокинов, уровни данных белков обладают значительно меньшей индивидуальной вариабельностью. Это позволило создать шкалы прогноза, позволяющие выявлять риск развития ВИЗ плода и новорожденных у беременных с хламидийной инфекцией, общий алгоритм тактики ведения.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования Гребневой Вероники Сергеевны вошли в отчеты по НИР НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором проведен анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме. Разработан дизайн, задачи исследования, сформированы группы сравнения, проведено наблюдение беременных женщин на стационарном этапе. Лично автором выполнены аналитическая обработка данных, а так же подготовка докладов по теме исследования и их публичное представление.

Определена оценка диагностической ценности и прогностическая информативность регуляторно – транспортных белков ЛФ, $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ и АЛБ сыворотки крови и околоплодных вод беременных с хламидийной инфекцией для прогнозирования ВИЗ плода и новорожденного. Установлено, что при наличии ВИЗ у новорожденных от матерей с хламидийной инфекцией в сыворотке крови значимо выше уровень ЛФ при любой форме инфекции, а также выявлена повышенная концентрация $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ при остром течении заболевания. В ходе исследования установлено, что при острой форме хламидийной инфекции в околоплодных водах беременных, родивших детей с ВИЗ повышенное содержание альбумина и сниженная концентрация ЛФ, в то время как при носительстве *Chlamydia trachomatis* отмечен повышенный уровень АЛБ и $\alpha 2$ -МГ.

Выявлено, что часть вышеперечисленных различий, объясняются особенностям жизнедеятельности *Chlamydia trachomatis*, включая способы проникновения к плоду и механизмы повреждающего воздействия, взаимно маскируясь при наличии носительства возбудителя, что сопровождается явлениями иммуносупрессии, развитием аутоиммунных проявлений воспаления, за счет перекрестных реакций с гомологичными антигенами. В проведенном исследовании впервые продемонстрировано, что при изученных вариантах течения инфекции, в том числе при носительстве антител к ним, в венозной крови беременных повышено содержание ЛФ, а в околоплодных водах повышен уровень альбумина и $\alpha 2$ -МГ на фоне снижения ЛФ.

Анализ клинических и лабораторных данных при использовании математической модели логистической регрессии позволил сформировать совокупность предикторов риска развития ВИЗ плода и новорожденного. На основании выявленных изменений концентрации регуляторно-транспортных

белков и клинических предикторов, разработана комплексная математическая модель прогноза ВИЗ плода и новорожденного в виде шкал «Скрининговая шкала для прогноза ВИЗ плода у женщин с острой хламидийной инфекции», «Скрининговая шкала для прогноза ВИЗ плода у беременных с носительством *Chlamydia trachomatis*», позволяющие использовать их в клинической практике для принятия решений о лечебно-диагностических мероприятиях во время беременности, а также позволяющая своевременно избрать правильную маршрутизацию беременной в акушерский стационар высокого уровня, обеспечивать интенсивную терапию осложнений в раннем неонатальном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, тем самым снижая заболеваемость и младенческую смертность.

Значимость результатов диссертации для медицинской науки и практики

Диссертационное исследование Гребневой Вероники Сергеевны имеет важное как теоретическое, так и практическое значение, поскольку на основании результатов проведенного исследования внесены уточнения в представления о патогенезе врожденных инфекционных заболеваний: этапы жизненного цикла *Chlamydia trachomatis*, влияние на состояние плацентарного барьера и степень его повреждения у беременных, что можно оценивать при помощи белковых показателей крови (ЛФ, $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ) беременных и околоплодных вод (АЛБ, ЛФ, $\alpha 2$ -МГ). Более точный прогноз ВИЗ плода и новорожденного достигается при комплексном использовании клинических факторов риска с определением показателей регуляторно-транспортных белков сыворотки крови беременных, околоплодных вод, объединенных в общую модель в виде скрининговых шкал прогноза.

В ходе исследования автором выявлены клинические факторы риска ВИЗ плода и новорожденного: при острой форме хламидийной инфекции-возраст беременной (более 31года), паритет (3беременность и более), анемия 1 ст, фоновые заболевания шейки матки; при носительстве *Chlamydia trachomatis* - ожирение и обвитие шеи плода пуповиной по данным УЗИ.

Диссертантом определена значимость регуляторно-транспортных белков в прогнозе развития ВИЗ плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией. Было установлено, что повышенный уровень ЛФ ≥ 4 г/л в сыворотке крови, а также повышенные концентрации АЛБ (при острой форме $\geq 2,6$ г/л и при носительстве *Chlamydia trachomatis* ≥ 6 г/л) в амниотической жидкости беременных с хламидийной инфекцией свидетельствуют о риске развития ВИЗ плода. Дополнительными критериями

риска ВИЗ плода и новорожденного при острой форме хламидийной инфекции являются повышенные концентрации $\alpha 1$ -АТГ $\geq 3,4$ г/л, $\alpha 2$ -МГ $\geq 2,8$ г/л в сыворотке крови, понижение уровня ЛФ < 4 мг/л в околоплодных водах.

Показано, что точность прогноза с помощью разработанной скрининговой шкалы для женщин с острой хламидийной инфекцией составила 95,5%, чувствительность 85,7%, специфичность 88,8%. Точность прогноза с помощью разработанной скрининговой шкалы для женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* составила 88,5%, чувствительность 95%, специфичность 80%.

Важное значение для клинической практики имеет применение данных шкал прогноза, что позволяет, при бессимптомном течении хламидийной инфекции у матери, прогнозировать рождение больного ребенка с ВИЗ и осложненное течение раннего неонатального периода, своевременно определить тактику ведения беременной, решить вопрос об этиотропной терапии и курации новорожденного в условиях стационара высокого уровня.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные Гребневой Вероникой Сергеевной результаты исследования внедрены в практическую деятельность акушерских отделений перинатального центра ГАУЗ «НГКБ№1» г. Новокузнецк, а также включены в учебные материалы на кафедре акушерства и гинекологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Результаты диссертационной работы Гребневой Вероники Сергеевны можно рекомендовать для применения в клинической практике лечебно-профилактических учреждений, оказывающих стационарную помощь акушерского профиля, использовать в учебном процессе высшего профессионального образования ВУЗов при подготовке врачей акушеров – гинекологов

Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов, а также обоснованность выводов и практических рекомендаций основывается на достаточном объеме научного материала и количестве наблюдений, а также на использовании современных методов статистического анализа. Представленные к защите данные являются подлинными, оригинальными и получены лично автором, в чем можно убедиться при изучении диссертации.

Диссертационное исследование построено согласно четко разработанному дизайну, позволяющему достичь поставленной цели при реализации сформулированных задач.

Положения, выносимые на защиту, основаны на полученных автором в ходе исследования результатах, сформулированные выводы вытекают из содержания работы и являются ее логичным завершением, полностью соответствуя поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на полученных результатах.

Статистическая обработка результатов основана на современных методиках с позиции доказательной медицины, что убеждает в достоверности полученных данных. Графическая демонстрация (таблицы и рисунки) наглядно отражают конкретные результаты. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 141 странице, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа содержит 20 рисунков и 36 таблиц. Количество современных источников литературы 141, отечественных 120 и зарубежных 21.

Глава 1 (Обзор литературы) соответствует теме диссертации. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой и демонстрирует умение анализировать материал, выбрать главное направление. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных женщин и методам исследования, содержит дизайн исследования, подробное описание групп обследованных женщин, принципов их подбора. В своей работе автор использует современные стандартные клиничко-лабораторные, а также запатентованные авторские методики.

Глава 3. В данной главе дана подробная клиническая характеристика беременных с хламидийной инфекцией, с клиничко-анамнестическим анализом групп наблюдения в зависимости от возраста, социального статуса, характера сопутствующей соматической патологии и результатов клиничко-лабораторных исследований.

Глава 4 посвящена комплексному изучению регуляторно-транспортных белков в крови, амниотической жидкости как возможных маркеров прогноза рождения больного ребенка с ВИЗ и осложненного течения раннего неонатального периода. В крови беременных женщин с хламидийной

инфекцией выявлены повышенный уровень ЛФ ≥ 4 г/л, а также повышенные концентрации АЛБ в амниотической жидкости (при острой форме $\geq 2,6$ г/л и при носительстве *Chlamydia trachomatis* ≥ 6 г/л) которые свидетельствуют о риске развития ВИЗ плода и новорожденного. Кроме того, найдены дополнительные критерии риска ВИЗ плода и новорожденного: при острой форме хламидийной инфекции это повышенные концентрации $\alpha 1$ -АТГ $\geq 3,4$ г/л, $\alpha 2$ -МГ $\geq 2,8$ г/л в сыворотке крови и пониженные уровни ЛФ < 4 мг/л в околоплодных водах.

Оценена значимость изменений концентрации белков, относящихся к группе острофазных и обладающих иммунорегуляторными свойствами в качестве маркеров риска развития ВИЗ плода и новорожденного.

В главе 5 автор описывает комплексный статистический анализ результатов исследования, на основании которого установлены клинико-иммунологические предикторы риска ВИЗ плода и новорожденного, а также построен прогностический алгоритм действий при высокой вероятности ВИЗ плода и новорожденного.

В заключении автор обсуждает полученные результаты, обосновывает их научную новизну и практическую значимость, предлагает свое видение роли изученных показателей в патогенетических механизмах развития ВИЗ плода и новорожденного у беременных женщин с хламидийной инфекцией и рекомендует использование в качестве прогностических маркеров ВИЗ плода и новорожденного от матерей с хламидийной инфекцией.

Объем исследований достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждают достоверность результатов и делают обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет. Можно отметить лишь отдельные редакционные недоработки, не носящие принципиальный характер и не умаляющие научной или практической ценности диссертационного исследования.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 4 опубликованных работах, все статьи в научных журналах и изданиях,

которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Соответствие паспорту специальности

Представленная соискателем Гребневой Вероникой Сергеевной диссертационная работа «Аntenатальное прогнозирование врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией» соответствует формуле научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология, а результаты исследования соответствуют следующим пунктам паспорта специальности:

пункт №2 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины»;

пункт №3 «Перинатальный период жизни ребенка»;

пункт №4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний».

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Гребневой Вероники Сергеевны «Аntenатальное прогнозирование врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной задачи – прогнозирование врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией.

По актуальности, новизне исследования и научной значимости полученных результатов диссертационная работа Гребневой Вероники Сергеевны «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Гребнева Вероника Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Гребневой Вероники Сергеевны на тему «Аntenатальное прогнозирование врожденных

инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией» заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации). Присутствовало на заседании 10 человек. Проведено голосование: «за» - 10 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек. Протокол № 9 от 24 февраля 2025 года.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ
Шифр специальности: 14.00.01– Акушерство и гинекология
Пестрикова Татьяна Юрьевна



Подпись д.м.н., профессора Т.Ю. Пестриковой «Заверяю»

Ведущий специалист по кадрам группы по учету кадров
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России



Т.Г. Ваганова

«24» февраля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Дальневосточный государственный медицинский
университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
680000 Дальневосточный федеральный округ, Хабаровский край, Хабаровск,
ул. Муравьева-Амурского д. 35.
тел. (4212) 30-53-11,
E-mail: rec@mail.fesmu.ru,
Сайт организации: <http://www.fesmu.ru>