



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)
644099, Сибирский Федеральный округ,
Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12
тел. (8-3812) 95-70-01

e-mail: rector@omsk-osma.ru

ОКПО 01963321 ОКВЭД 80.30.1 ОГРН 1035504001500

ОКОНХ 92110 ОКТМО 52701000 ОКОПФ 20903

ОКФС 12 ОКОГУ 1320700

ИНН/КПП 5503018420/550301001

20 ЯНВ 2021 // *ds*

ОТЗЫВ

Официального оппонента, профессора кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Тирской Юлии Игоревны на диссертационную работу Григорьевой Екатерины Юрьевны «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 избранной темы исследования. В настоящее время частота преждевременных родов в различных регионах России составляет 6,3—12,5%, что сопоставимо с частотой преждевременных родов в мире. Ведущей причиной преждевременных родов является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и составляет 34,9-56%. Около 30-40% случаев преждевременных родов обусловлены инфекционным фактором. Ведущая причина ПРПО – восходящее инфицирование околоплодных оболочек и микробная инвазия амниотической полости, частота которой в течение первых суток после ПРПО составляет от 37,9 до 58,5%. На долю недоношенных детей приходится 60 – 70% ранней неонатальной смертности.

В структуре заболеваемости и смертности недоношенных при ПРПО основное место занимают: синдром дыхательных расстройств, внутриутробная инфекция (ВУИ), гипоксическое поражение головного мозга. Одним из наиболее значимых факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов является ВУИ. Процент рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции не имеет тенденции к снижению, а наоборот, возрастает, составляя от 10 до 58%. Ранняя неонатальная смертность при ВУИ, по данным литературы, составляет 5,3 – 27,4%, а мертворождаемость 14,9 – 16,8%. Тяжесть ВУИ зависит от гестационного возраста плода, типа и вирулентности возбудителя, защитных факторов околоплодных вод и врожденного иммунитета. ВУИ крайне сложно не только диагностировать как ante- так и постнатально, но прогнозировать. Данная проблема изучалась многими авторами, но до сих пор остается актуальной и до конца не решенной. Лечение детей с ВУИ осложняется наличием сопутствующей характерной для соответствующего гестационного возраста патологией. Значимость внутриутробных инфекций у недоношенных определяется не только тяжестью клинических проявлений у новорожденного, но и серьезными отдаленными последствиями в виде психо-неврологических, нейросенсорных и соматических нарушений, нередко приводящих к инвалидизации детей и значительному снижению качества их жизни. По литературным данным, из 100% выживших недоношенных детей с массой тела менее 15000гр, здоровыми оказываются не более 10-15%. До настоящего времени остается дискуссионной тактика ведения беременности при ПРПО. Пролонгирование недоношенной беременности при ПРПО, представляет значительный риск как для матери, так и для плода. В первую очередь это связано с присоединением и/или прогрессированием инфекционного процесса с развитием гнойно-септических осложнений (ГСО) и утяжелением состояния плода вплоть до его антенатальной гибели. Подавляющее большинство исследователей склоняются к выжидательно консервативной тактике, другие – к активной, то

есть к хирургической. Однако оба варианта не лишены определенных недостатков. Анализ современных данных отечественной и мировой литературы свидетельствует о том, что вопрос о тактике ведения родов при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, остается до конца нерешенным. В представленной диссертации предпринята попытка решения вопроса прогнозирования степени тяжести ВУИ у недоношенных новорожденных и соответственно о возможности пролонгирования беременности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором глубоко изучено современное состояние проблемы. Контингент обследованных пациенток, клиничко-лабораторные методы исследования позволили решить поставленные соискателем цель и задачи на высоком научно-техническом уровне. Использованные методы диагностики отвечают современным требованиям лабораторных и инструментальных исследований. Исследование было направлено на изучение количественного содержания регуляторно-транспортных белков в сыворотке крови матери, околоплодных водах и пуповинной сыворотки при ПРПО в сроке гестации 24-33 недели. Результаты получены при проведении достаточного количества исследований в динамике по мере пролонгирования беременности после ПРПО с последующим обследованием и наблюдением за новорожденным. Проведенное исследование позволило определить общие тенденции прогрессии патологии и изменения регуляторно-транспортных белков, позволяющие оценить не только риск ВУИ при пролонгировании беременности, но и спрогнозировать степень тяжести инфекционного процесса у новорожденного. Стратификация и разделение пациенток на группы выполнено грамотно. Объем выборки является репрезентативным.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций. Дополненные знания патогенеза воспалительного процесса, развивающегося в случае ПРПО, с

учетом динамики изменения содержания регуляторно-транспортных белков в сыворотке крови матери, пуповинной крови и околоплодных водах. В диссертации определены клинические и лабораторные предикторы развития ВУИ при ПРПО. Проведен расчет критической значимости уровня лактоферрина, α 2-макроглобулина и α 1-антитрипсина в крови и околоплодных водах беременных с ПРПО при котором развивается тяжелые генерализованные формы ВУИ. Автором разработана программа ЭВМ «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации», которая позволяет в 94,5% случаев прогнозировать риск и тяжесть течения инфекционного процесса у ребенка. Практическому здравоохранению предложен персонифицированный алгоритм ведения беременности при ПРПО позволяющий решить вопрос о возможности безопасного пролонгирования беременности с учетом риска развития инфекционного поражения новорожденного. Разработанный алгоритм позволяет своевременно начать адекватное лечение в зависимости от тяжести прогнозируемого ВУИ, не утяжеляя состояние плода и матери, и, таким образом, снизить уровень инвалидизации и смертности детей. Программа прогноза ВУИ и алгоритм тактики ведения апробированы на региональном уровне.

Полнота изложения результатов в научной печати. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, 4 из которых в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Автор имеет патент на изобретение № 2695356 «Способ прогнозирования состояния плода при преждевременном разрыве плодных оболочек с 24 до 33 недель беременности»); программу ЭВМ: № 2020663049 «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации»; базу данных: № 2020622019 «Клиническая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных

оболочек с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции у ребенка в 24-33 недели гестации»; базу данных: № 2020622024 «Иммунологическая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции у ребенка в 24-33 недели гестации». Данное количество публикаций является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность и качество оформления. Диссертация имеет традиционную структуру и построена в соответствии с действующими требованиями. Работа включает введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, 4 приложения и список литературы. Текст изложен на 130 страницах, написан научным стилем, имеет структурную и логическую последовательность. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 34 таблицами. Список литературы содержит 142 источника, из которых 80 зарубежных.

Во введении автор убедительно обосновала актуальность темы и ее медико-социальную значимость. Цель работы отражает основную научную задачу – разработку эффективных прогностических критериев оценки степени тяжести внутриутробной инфекции недоношенного новорожденного для определения тактики ведения беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации. Задачи корректные и логические, вытекают из поставленной цели. Научные положения отражают выявленные автором факты и закономерности.

Анализ 142 источников литературы позволил диссертанту глубоко изучить степень разработанности тематики, выявить дискуссионные и нераскрытые стороны изучаемой патологии. В обзоре литературы отражаются подробные и современные сведения о проблеме преждевременных родов, ассоциированных с ПРПО. Так же освещены

вопросы внутриутробного инфицирования, возможности его диагностики и прогнозирования.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные в исследовании, особенности забора образцов биологических жидкостей для исследования.

Третья глава посвящена описанию клинической характеристики пациенток, включенных в исследование, анализу здоровья беременных с учетом анамнестических данных, исследованию структуры и частоты гинекологических заболеваний, особенностей течения беременности. В данной главе приведены результаты гистологического исследования плацент у беременных с ПРПО с 24 до 33 недель гестации и изучено состояние здоровья детей, рожденных у обследованных женщин. Результаты статистического анализа полученных данных, показывают значимость таких клинических показателей, как возраст, профессиональная принадлежность, экстрагенитальная и генитальная патология, паритет, в отношении риска развития внутриутробных инфекций, при этом выявлены клинико-анамнестические различия в зависимости от степени тяжести инфекционных процессов у новорожденных. Присутствие воспалительных изменений в плаценте, у обследованных пациенток, свидетельствует о наличии и выраженности повреждения плацентарного барьера при ПРПО в 24-33 недели беременности, а также о носительстве возбудителей перинатально значимых инфекций, это обосновывает дальнейшее исследование уровня регуляторно-транспортных белков в сыворотке крови матери, пуповинной крови и в околоплодных водах.

В четвертой главе автор описывает результаты определения лактоферрина, $\alpha 2$ -макроглобулина, $\alpha 1$ -антитрипсина в сыворотке крови беременных 24-33 недель гестации с физиологически протекающей беременностью и при ПРПО, как предикторов прогноза ВУИ. В данной главе проводится ROC-анализ для определения взаимосвязи чувствительности и специфичности выявленных маркеров в динамике пролонгированной

беременности, в зависимости от тяжести проявления ВУИ новорожденного. Оценивается концентрация регуляторно-транспортных белков в сыворотке пуповинной крови и в околоплодных водах на момент их преждевременного излития, как возможных предикторов тяжести ВУИ с клиническими примерами.

В пятой главе автор описывает алгоритм расчета и создания программы ЭВМ, позволяющей оценить риск развития и степень тяжести ВУИ при ПРПО в сроках 24-33 недели, а также алгоритмы ведения пациенток в зависимости от полученного прогноза. Первоначально на основе выявленных клинических и лабораторных маркеров с использованием логит-регрессии создана математическая модель, позволившая сформировать совокупность наиболее значимых предикторов риска развития внутриутробной инфекции с высоким уровнем конкордантности свыше 90%. Это легло в основу дальнейшей разработки компьютерной программы расчета риска рождения детей с ВУИ. Глава хорошо иллюстрирована рисунками и клиническими примерами.

В заключении автор проводит глубокий анализ полученных результатов на основании данных патогенеза воспалительных процессов и внутриутробного инфицирования, кроме того, в данном разделе оцениваются преимущества разработанной прогностической программы ЭВМ.

Выводы соответствуют задачам, обоснованы, вытекают из полученных автором результатов, полностью раскрывают поставленные задачи имеют большое научно-практическое значение. Практические рекомендации основаны на результатах выполненного исследования и могут быть внедрены в клиническую практику.

Автореферат оформлен в соответствии с принятыми требованиями, отражает основные направления исследования и полученные результаты.

Автором выполнено исследование, в котором содержится решение научной задачи по прогнозированию развития и степени тяжести ВУИ при ПРПО в сроке беременности 24-33 недели, а так же разработан алгоритм

ведения данного контингента беременных. Принципиальных замечаний к работе нет. Вопросы, возникшие в процессе рецензирования, ни в коей мере не умаляют значимости и достоинства проведенного исследования:

1. Вы проводили исследования концентрации регуляторно-транспортных белков: лактоферрина, α 2-макроглобулина, α 1-антитрипсина в сыворотке крови беременной при ПРПО в динамике, при этом забор крови осуществлялся на первый сутки, затем на вторые-третьи, четвертые-шестые и седьмые и более сутки. На каком основании был выбран именно этот режим забора контрольных исследований, а не ежедневный? Как исключали погрешности результатов, полученных в разные дни у разных пациенток, а именно 4-5-6, в условиях возможного быстрого нарастания воспалительных процессов?

2. Почему в анализе гинекологической заболеваемости, выключенных в исследование женщин, вы не учитывали наличие у них хронических цервицитов, деформаций, эктропионов шейки матки и вагинитов, как основных причин ПРПО?

3. Каким образом исключалась возможность попадания в околоплодные воды, взятые для исследования, лактоферрина, содержащегося в отделяемом влагалища и цервикального канала?

Заключение

Диссертационная работа Григорьевой Екатерины Юрьевны на тему «Преждевременный разрыв плодных оболочек: роль регуляторно-транспортных белков в прогнозе внутриутробных инфекций», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая научно-практическое значение для акушерства и гинекологии по разработке эффективных прогностических критериев оценки степени тяжести внутриутробной инфекции недоношенного новорожденного

и определение тактики ведения беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель Григорьева Екатерина Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

18.01.2021

Тирская Юлия Игоревна

профессор кафедры акушерства и гинекологии №2
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Омский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, доктор
медицинских наук, доцент (научная специальность
14.01.01 – акушерство и гинекология)

Подпись доктора медицинских наук, доцента Тирской Юлии Игоревны:

«18» 01 2021 г.

