

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
**«Красноярский государственный  
медицинский университет  
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»**  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
**ФГБОУ ВО КрасГМУ  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Минздрава России**  
Партизана Железняк ул., д. 1, г. Красноярск, 660022  
тел. 220-13-95 факс (391) 228-08-60, e-mail: [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru)  
ОКПО: 01962882 ОГРН: 1022402471992  
ОКТМО: 04701000  
ИНН/КПП: 2465015109/246501001

18.01.2021 № 01-02/129

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Г

Г



**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО

«Красноярский государственный  
медицинский университет имени  
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

д.м.н., доцент  
Шестерня П.А.

18 января 2021 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Об актуальности и научно-практической значимости диссертации Григорьевой Екатерины Юрьевны на тему «Преждевременный разрыв плодных оболочек: роль регуляторно-транспортных белков в прогнозе внутриутробных инфекций» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

### Актуальность темы диссертации

Преждевременные роды из-за своего вклада в структуру неонатальной заболеваемости и смертности, остаются одной из самых важных проблем в акушерской практике. Каждые третьи роды, при этом индуцируются преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). ПРПО происходит, если устойчивость амниона к давлению околоплодных вод снижается, что может иметь разные этиологические причины, одной из основных является восходящая вагинальная инфекция. Многие авторы указывают на то, что от 15 до 25% новорожденных внутриутробно инфицированы патогенными вирусами, бактериями, простейшими, грибами, условно-патогенной микрофлорой. Высокая частота инфекций перинатального периода напрямую связана с увеличением количества женщин репродуктивного возраста с носительством возбудителей скрытых инфекций.

Однако в настоящее время наши знания о взаимодействии инфекции и хозяина на границе мать-плод во время беременности ограничены, а тяжелые последствия инфекционного процесса для здоровья матери и

новорожденного делают актуальной необходимость систематизации подходов к диагностике и лечению внутриутробного инфицирования.

Практически все население земли (более 90%) являются носителями Herpes simplex, ежегодно регистрируется до 90 миллионов инфицированных Chlamydia trachomatis (от 10% до 40% всех беременных), все большее значение приобретает патологическое влияние мутантных, устойчивых к антибиотикам штаммов Staphylococcus aureus и к антимикотикам грибов рода Candida. При острой форме инфекционного заболевания (краснуха, ЦМВ, сифилис) есть четкие рекомендации по лечению (включая прерывание беременности из-за высокого риска аномалий развития плода), а при скрытых формах заболевания, как и при носительстве агрессивных штаммов условно-патогенной флоры, 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 инфекционного иммунитета, рождает ребенка с признаками внутриамниотической инфекции (ВАИ), выраженными признаками системной воспалительной реакции и неонатальным сепсисом. Но, поскольку нет четких критериев диагностики ВАИ плода при преждевременном разрыве плодных оболочек у беременных, особенно при носительстве скрытых форм заболевания, этим женщинам не назначают соответствующего лечения во время беременности, не применяют четкого алгоритма ведения, с выбором срока и метода родоразрешения.

Несмотря на множество научных и клинических исследований, посвященных вопросам диагностики и лечения преждевременных родов, ПРПО и риска развития ВАИ, не теряет своей актуальности разработка новых диагностических технологий, позволяющих прогнозировать развитие данных осложнения и степени тяжести внутриамниотической инфекции плода для определения тактики ведения беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации.

Для достижения поставленной цели были исследованы современные и высокочувствительные показатели иммунорегуляторных белков, обладающие антибактериальной активностью, модулирующие синтез цитокинов и развитие воспалительной реакции: лактоферрин (ЛФ) и альфа2-макроглобулин ( $\alpha$ 2-МГ), альфа1-антитрипсин ( $\alpha$ 1-АТ). В отличие от цитокинов, уровни данных белков обладают значительно меньшей



индивидуальной вариабельностью. Это позволило научно обосновать и разработать алгоритм прогноза развития ВАИ даже при бессимптомном носительстве возбудителей скрытых инфекций.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность темы рассматриваемой диссертации Григорьевой Е.Ю..

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационное исследование Григорьевой Екатерины Юрьевны на тему «Преждевременный разрыв плодных оболочек: роль регуляторно-транспортных белков в прогнозе внутриутробных инфекций», выполнено в соответствии с планом научной работы Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Федерального государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ.

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

В диссертационном поиске впервые исследованы в сыворотке крови и околоплодных водах беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации концентрации регуляторно-транспортных белков: лактоферрина (ЛФ), альфа2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ), альфа1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ) и альбумина (АЛБ), изучена их динамика в сыворотке крови (с момента излития вод до родоразрешения) и взаимосвязь со степенью тяжести внутриутробной инфекции новорожденных. Предложен способ прогнозирования внутриутробного состояния плода при преждевременном разрыве плодных оболочек с 24 до 33 недель беременности (Патент Российской Федерации (РФ) № 2695356).

Разработана программа расчета риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации (программа для ЭВМ №2020662451, патент Российской Федерации (РФ) №2020663049), которая позволяет оценить риск развития ВАИ и ее тяжести с вероятностью 94,5 % и определить тактику ведения беременности и срочности родоразрешения у беременных с ПРПО.

Разработан алгоритм тактики ведения беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели беременности без признаков хориоамнионита.

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

Полученные в ходе исследования результаты имеют неоспоримую значимость как для науки, так и для практической деятельности. На основании результатов проведенного исследования предложен алгоритм ведения беременных с ПРПО с помощью высокоэффективной комплексной программы «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации». При определении высокого персонафицированного риска по программе ЭМВ генерализованной формы ВАИ требуется немедленное родоразрешение без применения выжидательной тактики ведения и пренатальной стимуляции легкого плода, с целью исключения утяжеления состояния плода, ранней неонатальной смертности новорожденного.

При высокой вероятности локализованной формы ВАИ или отсутствии ВАИ по программе ЭМВ «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» показана выжидательная тактика ведения до развития родовой деятельности контролем  $\alpha 2$ -МГ в крови и околоплодных водах.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Описанные и защищенные патентами РФ способы прогнозирования тяжести ВАИ и состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде при бессимптомном носительстве матерями возбудителей инфекций значимых в перинатальном исходе для младенцев целесообразно продолжить внедрять в практику акушерских стационаров и женских консультаций.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Цель диссертационной работы сформулирована четко, соответствует названию и отражает суть проведенного исследования. Задачи работы отражают её выполнение. Достоверность полученных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, основана на достаточном объеме клинического материала.

Для решения поставленных задач был использован необходимый спектр клинического обследования, а также современные информативные методы исследования и статистической обработки. Полученные автором результаты и выводы исследования соответствуют поставленной цели и задачам, обоснованы и достоверны.



## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертация составлена в соответствии со структурой, рекомендованной ГОСТ Р 7.0.11. – 2011 «Диссертация и автореферат диссертации». Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, имеет 34 таблицы и 17 рисунков, содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы, приложения. В списке литературы 142 источника, из которых 62 отечественных и 80 зарубежных авторов.

Во введении диссертации обоснована актуальность и новизна настоящего исследования.

В главе 1 отражены сведения о факторах риска развития ВАИ плода и новорожденного у беременных с ПРПО, прогнозированию этих осложнений, обоснованию необходимости исследования сыворотки крови, околоплодных вод беременных с ПРПО и пуповинной сыворотки их новорожденных на содержание регуляторно-транспортных белков: лактоферрина (ЛФ), альфа2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ), альфа1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ) и альбумина (АЛБ).

Глава 2 отражает методологию проведенного исследования на 412 пациентках, использованы все современные методы обследования, обусловленными задачами научного поиска. Представлен наглядный дизайн исследования, демонстрирующий весь объем исследовательской работы.

В последующих главах представлены результаты собственных исследований. Приведены клинические и иммунологические предикторы риска тяжелых, генерализованных форм ВАИ у беременных с ПРПО. 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. Анализ взаимосвязи исследуемых белков в крови беременных с ПРПО со степенью тяжести ВАИ выявил высокодостоверную зависимость  $\alpha$ 2-МГ и  $\alpha$ 1-АТ от степени тяжести ВАИ 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 ВАИ новорожденного. Показан способ разработки компьютерной программы на основе логит-регрессии, с учетом клинических и иммунологических предикторов, изменений показателей регуляторно-транспортных белков сыворотки крови и околоплодных вод



беременных с ПРПО и их новорожденных, изученных в рамках данной работы.

Раздел «Заключение» написан полно, отражает основные положения работы.

Выводы соответствуют содержанию диссертации и поставленным задачам, а практические рекомендации являются логическим завершением проведенного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации Григорьевой Е.Ю. нет.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и отражает ее наиболее существенные положения, выводы и практические рекомендации.

#### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме исследования опубликованы 13 научных работ, 4 из которых в рецензируемых журналах из перечня, рекомендованного Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

По материалам диссертации получен патент РФ: № 2695356 «Способ прогнозирования состояния плода при преждевременном разрыве плодных оболочек с 24 до 33 недель беременности» (зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 14.11.2018 г.); зарегистрирована программа ЭВМ: №2020663049 «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» (зарегистрирована в Государственном реестре программ для ЭВМ РФ 22.10.2020 г.); база 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» (зарегистрирована в Государственном реестре базы данных РФ 23.10.2020 г.); база 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» (зарегистрирована в Государственном реестре базы данных РФ 26.10.2020 г.).

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, 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 содержится решение научных задач акушерства и гинекологии – разработка программы для ЭВМ с использованием максимально значимых клинических и иммунологических маркеров, полученных путем математического моделирования для прогнозирования тяжести ВАИ с целью определения тактики ведения беременности при ПРПО в 24-33 недели гестации и соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 г. № 842, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Диссертация и отзыв о научно-практической ценности диссертации обсуждены на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №5 от «14» января 2021г.)

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО

КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Минздрава России, доктор медицинских наук,

доцент по специальности

14.01.01 – акушерство и гинекология

Базина Марина Ивановна

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

тел. 220-13-95, факс (391) 228- 08-60, E-mail: [sonya189@mail.ru](mailto:sonya189@mail.ru)

Подпись д.м.н., доцента

Базиной Марины Ивановны заверяю,

начальник отдела кадров



Челноков Д.В.

Дата 15.01.2021