

ОТЗЫВ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 А
тел.: (495) 624-50-12

Официального оппонента доктора медицинских наук, руководителя отделения координации НИР и издательской деятельности ГБУЗ МО МОНИИАГ Новиковой Светланы Викторовны на диссертацию Козловой Анастасии Анатольевны на тему: «Влияние кишечной и влагалищной микробиоты беременной на развитие инфекционных осложнений послеродового и неонатального периодов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – «Акушерство и гинекология»

Актуальность темы исследования

Представленная диссертационная работа Козловой А.А. посвящена одной из актуальных проблем современного акушерства: ранней диагностике и профилактике послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. Многие современные аспекты выявления, предотвращения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний послеродового периода являются не полностью освещенными, требуя более пристального изучения и научно-практического обоснования.

Широкий перечень научных исследований, посвящённых изучению микробиоты кишечника и влагалища, не даёт нам полного представления о ее роли в возникновении инфекционных осложнений у родильниц и их новорождённых. На сегодняшний день остаётся открытым и не до конца изученным вопрос о взаимосвязи интестинальной и вагинальной микробиоты, о корреляции между дисбиотическими процессами в данных биотопах. Определение эффективных прогностических маркеров развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периодах позволит усовершенствовать подходы к их

прогнозированию, выявлению и предотвращению. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные способствуют формированию когорты пациенток высокого риска с помощью определения клинических, микробиологических критериев развития инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц и новорождённых.

Все вышесказанное побудило диссертанта к тщательному изучению микробиоты кишечника и влагалища беременной женщины, взаимосвязи изменений микробиологических характеристик данных биотопов, влияния их на развитие инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периодах.

Диссертационная работа Козловой Анастасии Анатольевны на тему: «Влияние кишечной и влагалищной микробиоты беременной на развитие инфекционных осложнений послеродового и неонатального периодов» в настоящее время безусловно является актуальной и важной для для современного акушерства.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленной работе было показано, что дисбиотические процессы как вагинальной, так и интестинальной микробиоты значительно повышают риск развития осложнений послеродового и раннего неонатального периодов. Автором проанализированы особенности анамнеза, течение данной беременности, включая перенесённые заболевания вирусной и бактериальной этиологии, применение антибактериальной и пробиотической терапии, описаны особенности родов и послеродового периода, изучено течение раннего неонатального периода у новорождённых. Диссертантом выявлены факторы риска развития инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц и у их новорождённых: ранние репродуктивные потери в анамнезе, угроза прерывания беременности с образованием

ретрохориальной гематомы в I триместре данной беременности, бессимптомная бактериурия, аэробный вагинит/бактериальный вагиноз во II триместре, угроза преждевременных родов и гестационная артериальная гипертензия в III триместре беременности.

В работе проведен анализ микробиоты кишечника и влагалища в конце III триместра беременности. Определены изменения микробиомных профилей у родильниц при осложнённом течении пуэрперия: снижение видового разнообразия интестинальной микробиоты, отсутствие микроорганизмов рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter* и *Bacteroides* в микробиоте кишечника.

В диссертационной работе убедительно показано, что дисбиотические процессы вагинальной микробиоты выявляются в 81% наблюдений у женщин с инфекционно-воспалительными осложнениями в послеродовом периоде. В микробиоте влагалища обнаружено снижение видов *Lactobacillus* spp. среди пациенток с инфекционными осложнениями по сравнению с женщинами низкого инфекционного риска, что сопровождалось появлением и/или повышением титра таких микроорганизмов как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*. Установлено, что смещение баланса вагинальной микробиоты в сторону дисбиотических процессов способствовало росту условно-патогенных микроорганизмов.

Согласно полученным результатам, у новорожденных с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде отмечалось снижение видового состава микробиома кишечника по сравнению с новорожденными без инфекционных осложнений. При развитии инфекционных осложнений у детей, рождённых от матерей из основной группы, в 93% наблюдений у женщин в микробиоте влагалища была обнаружена *Escherichia coli*, а *Lactobacillus* отсутствовали в 100% наблюдений.

Несомненным элементом научной новизны являются разработанные в ходе исследования прогностические модели, способствующие определению

факторов риска и формированию когорты беременных по высокому риску развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде и в раннем неонатальном периоде у их новорождённых.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

На основании результатов исследования сформулированы практические рекомендации, которые будут способствовать дальнейшему снижению частоты возникновения инфекционно-воспалительных послеродовых и ранних неонатальных осложнений. Разработанный алгоритм формирования когорты пациенток высокого риска по развитию инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периодах создает условия для своевременной и оптимальной профилактики и выбора необходимой тактики ведения беременных и родильниц.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практику отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, из которых 4 публикации входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены на российских и международных научно-практических конференциях

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения

результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении автор отражает актуальность изучаемой проблемы, четко формулирует цель работы и определяет конкретные задачи для ее решения.

Литературный обзор составлен на основании изучения 303 источников, соответствует теме диссертации, основан на подробном анализе результатов последних публикаций, демонстрирует знания диссертанта в избранной теме исследования. В обзоре достаточно полно отражены современные научные представления о микробиоте влагалища и кишечника, послеродовых осложнениях, роли материнского микробиома в становлении микробиома новорождённого. При этом автор указывает на недостаточность сведений о корреляции изменений интестинальной и вагинальной микробиоты. Кроме того, существующие работы, посвященные изучению роли кишечного микробиома в развитии инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц и новорождённых, оси кишечник-влагалище-микробиота новорождённого, малочисленны. Диссертант делает акцент на неизученных сторонах проблемы, решение которых откроет новые перспективы в акушерской практике.

В главе «Материалы и методы исследования» автором подробно описаны примененные в работе методы. Следует подчеркнуть, что все методы исследования современны, адекватно отвечают поставленным цели и задачам. Статистические методы выполненной работы соответствуют современным стандартам, предъявляемым к доказательной медицине. Дизайн исследования описан подробно и четко.

Во II главе представлено научное и практическое обоснование эффективности применения метода матричного лазерного десорбционного времяпролетного масс-спектрометрического (MALDI-TOF-MS) анализа. Значение этого ведущего метода индикации широкого спектра микроорганизмов полностью подтверждено в данном диссертационном исследовании.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований. При оценке клинико-анамнестических данных 160 пациенток диссертантом был выявлен ряд особенностей. Так, наличие в анамнезе беременности с абортным исходом до 22 недель, угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре, бессимптомная бактериурия во II триместре, а также угрожающие преждевременные роды в III триместре беременности достоверно чаще наблюдались у родильниц, развивших инфекционно-воспалительные осложнения.

Особое внимание автором уделено микробиологическими профилям кишечника и влагалища у беременных в конце III триместра беременности. Было выявлено, что снижение видового состава кишечной микробиоты, нарушение микрофлоры влагалища за счёт снижения *Lactobacillus* и появления представителей интестинальной микрофлоры в биотопе влагалища способствовало возникновению послеродовых и ранних неонатальных инфекционных осложнений.

В разделе, посвященном клинической характеристике новорожденных, автором подробно проанализированы данные анамнеза, течения беременности родов и послеродового периода у обследованных пациенток. При этом отмечено, что в раннем неонатальном периоде осложнения преобладали у детей, матери которых в анамнезе имели беременности с абортным исходом до 22 недель, а также осложнения в течение данной беременности: угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре, угроза преждевременных родов, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит во II триместре, гестационная артериальная гипертензия, угроза преждевременных родов в III триместре беременности. К факторам риска неонатальных осложнений отнесено также наступление настоящей беременности в результате ВРТ. Кроме того, было выявлено, что у матерей новорождённых, развивших инфекционно-воспалительные осложнения в раннем неонатальном периоде, отсутствовали микроорганизмы рода *Lactobacillus* в микробиоте кишечника, а во

влагалищной микробиоте отмечалось наличие микроорганизмов рода *Escherichia*.

В обсуждении полученных результатов автор проводит сопоставление собственных результатов с данными тематически сходных исследований. Представленный материал обобщается и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование.

Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют решенным задачам, логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации важны для практического здравоохранения.

Полученные в ходе исследования результаты несомненно имеют научную и практическую ценность. Эти результаты важны не только для выводов данной работы, но и для будущих исследований микробиомных профилей беременных, родильниц и новорожденных при различных нозологиях.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, высказать мнение о научной работе соискателя в целом

В целом, диссертационная работа Козловой Анастасии Анатольевны, представляет собой самостоятельно выполненное, логически завершенное научное исследование, имеющее научное и практическое значение. Диссертация и автореферат выполнены и оформлены в соответствии с предъявляемыми требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ. Диссертационная работа написана грамотным литературным языком.

Замечания, выявленные при рецензии диссертации

Замечаний по работе нет. Однако, в качестве научной дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В каких случаях вы в обязательном порядке порекомендуете проводить антибиотикотерапию или антибиотикопрофилактику беременным женщинам, ведь все инфекционные осложнения в вашем исследовании были вызваны условно-патогенными микроорганизмами?
2. Как вы связываете развитие инфекционно-воспалительных осложнений и наличие гестационной артериальной гипертензии в третьем триместре беременности?

Заключение

Диссертационная работа Козловой Анастасии Анатольевны на тему: «Влияние кишечной и влагалищной микробиоты беременной на развитие инфекционных осложнений послеродового и неонатального периодов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся прогностические критерии и микробиологические маркеры для формирования когорты пациенток по высокому риску развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде у родильниц и в раннем неонатальном периоде у новорождённых детей, а также описаны наиболее часто встречающиеся осложнения послеродового и раннего неонатального периодов.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Козловой Анастасии Анатольевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант Козлова Анастасия Анатольевна заслуживает присуждения искомой ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук,
руководитель отделения координации НИР
и издательской деятельности
ГБУЗ МО МОНИИАГ

Новикова Светлана Викторовна

Подпись

доктора медицинских наук, руководителя отделения координации НИР
и издательской деятельности ГБУЗ МО МОНИИАГ
С.В. Новиковой

заверяю:

Учёный секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ, доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

« 15 » 2023г

ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии. 101000, г.Москва, ул. Покровка, д.22а. Тел: 8 (495)011-00-42, e-mail: mz_moniiag@mosreg.ru