



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Петрухин

“dd” 03 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы САРИБЕКОВОЙ АЛЁНЫ ГАРРИЕВНЫ на тему: «Прогнозирование преждевременных родов на основании изучения маркеров системного воспаления», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Сарибековой А.Г. посвящена оптимизации прогнозирования преждевременных родов на основании изучения маркеров системного воспаления.

Преждевременные роды являются наиболее важной клинической проблемой современного акушерства, приводящей к ежегодному увеличению частоты неонатальной и перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на достижения современной медицины, осложнения, развивающиеся у новорожденных, рожденных преждевременно, могут иметь тяжелые отдаленные последствия в более старшем возрасте, что, несомненно, подтверждает актуальность выбранной темы.

Вопросы этиологии и патогенеза данного осложнения беременности остаются дискуссионными и не до конца изученными.

Среди различных теорий развития преждевременных родов, системный воспалительный ответ занимает одну из ведущих ролей. Считается, что

дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов приводит к иммунной дезадаптации, которая и является триггером развития системного воспалительного ответа. Согласно данным современной научной литературы общая внеклеточная ДНК также способствует развитию системного воспалительного ответа. Таким образом, установление связи между уровнем внеклеточной ДНК и различных цитокинов в крови у женщин с преждевременными родами на разных сроках беременности способствует изучению патогенетических механизмов развития преждевременных родов и выявлению новых прогностических маркеров.

Вышесказанное обуславливает актуальность данной проблемы в акушерстве, что подтверждает целесообразность проводимых исследований в данной области.

Научная новизна исследования

На основании проведенного исследования выделены наиболее значимые клиничко-анамнестические факторы реализации преждевременных родов, а именно наличие в анамнезе самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности, преждевременных родов и следующих осложнений в первом триместре беременности: угрозы прерывания с формированием ретрохориальной гематомы, острой респираторной вирусной инфекции и бактериального вагиноза.

Подтверждено, что наибольшую значимость для диагностики преждевременных родов имеет определение уровней интерлейкинов-6 и -8 и внеклеточной ДНК в периферической крови беременной женщины

Представлены убедительные данные об однонаправленном повышении уровня цитокинов (интерлейкин-6 и -8) и общей и плодовой внеклеточной ДНК, что отражает их вовлеченность в развитие системного воспалительного ответа при преждевременных родах, и обосновывает целесообразность их использования в качестве предикторов их реализации.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Выполненная Сарибековой А.Г. диссертационная работа имеет большое практическое значение и высокую значимость для клинической практики.

По результатам изучения особенностей маркеров системного воспаления при преждевременных родах было показано, что комбинированное определение пороговых значений внеклеточной ДНК и цитокинов, позволяет прогнозировать развитие преждевременных родов на различных сроках беременности. Использование данных маркеров может способствовать своевременной диагностике и началу персонифицированной комплексной терапии, направленной на пролонгирование беременности. Преждевременные роды сопровождаются статистически значимым увеличением уровня общей внеклеточной ДНК в периферической крови матери: при экстремально ранних – в 1,8 раза, при ранних преждевременных родах – в 4,5 раза, при поздних преждевременных родах – в 2,9 раза. На основании полученных результатов автором сформулирован алгоритм прогнозирования и диагностики преждевременных родов, который позволяет снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы. В практическом здравоохранении, полученные результаты чрезвычайно важны и могут быть использованы в клинической практике.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

При выполнении диссертационной работы был использован комплексный подход для полного клинико-лабораторного обследования. Работа выполнена в несколько этапов с использованием достаточной выборки пациентов и применением современных методов исследования: клинико-анамнестических, инструментальных, лабораторных, молекулярно-биологических и статистических. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Для создания

математической модели использовался метод логистической регрессии методом Вальда. Оценка качества полученных моделей проводилась с помощью ROC-анализа.

Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций. Все включенные пациентки четко соответствовали критериям включения и исключения.

В ретроспективном исследовании были включены 380 беременных женщин, родоразрешенные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В основную группу вошли 176 пациенток, разделенные на 4 подгруппы: экстремально ранние преждевременные роды – 22-27,6 недель беременности – 38 женщин; ранние преждевременные роды – 28-31,6 недель беременности – 36 женщин; преждевременные роды – 32-33,6 недель беременности – 32 женщины; поздние преждевременные роды – 34-36,6 недель беременности – 70 женщин. В группу сравнения вошли 204 женщины с физиологическим течением беременности и своевременными родами.

Были подробно описаны анамнестические данные включенных в исследование пациенток, течение беременности, родов и послеродового периода, что позволило автору на основании современного статистического анализа выявить факторы риска развития преждевременных родов.

На втором этапе проспективного исследования было обследовано 199 пациенток, из которых основную группу составили 92 беременных с преждевременными родами и 107 пациенток с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами. Основная группа и группа сравнения также были разделены на 4 подгруппы с учетом сроков реализации преждевременных родов.

Дополнительно в исследовании применялись специальные методы исследования, такие как: определение уровня общей и фетальной

внеклеточной ДНК с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и концентрации цитокинов (интерлейкин-2, -4, -6, -8, -10, полипептидный цитокин, интерферон гамма, фактор некроза опухоли-альфа) с помощью мультиплексного метода с использованием стандартной 8-плексной тест-системы Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-plex Assay на проточном лазерном иммуноанализаторе Bio-Plex 200 в плазме материнской крови.

Выполнение поставленных целей и задач проведено с использованием современных методов исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам и обосновывают целесообразность исследования маркеров системного воспаления (интерлейкин -6, -8 и внеклеточная ДНК) в крови беременной женщины для прогнозирования преждевременных родов.

Структура и содержание работы

Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунком и 10 таблицами. Следует отметить достаточный библиографический указатель, включающий 160 работ цитируемых авторов, из них 61 – на русском и 99 – на иностранных языках. Восприятие и понимание материала облегчает достаточная иллюстрация рисунками и таблицами. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам, и логично вытекают из содержания диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК: журнал «Акушерство и гинекология» (импакт-фактор 0,797), «Эффективная фармакотерапия» (импакт-фактор 0,474). Основные положения работы представлены на: XIX^{ом} и XX^{ом} Российских форумах «Мать и дитя» (Москва, 2018, 2019), XII^{ом} Международном конгрессе по репродуктивной медицине»

(Москва, 2018), XXVII^{ом} Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2021), XIV^{ом} Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Пути сохранения репродуктивного здоровья семьи» (Астрахань, 2021).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты проведенного исследования Сарибековой Алёны Гарриевны внедрены и использованы в клинической практике акушерских отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и имеют большое значение для практикующих врачей акушеров-гинекологов. Внедрение результатов в систему здравоохранения позволит прогнозировать развитие преждевременных родов и оценивать степень тяжести данного осложнения беременности.

Результаты исследования могут также быть использованы в образовательных программах, сертификационных циклах и лекциях для врачей.

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Сарибековой А. Г. на тему «Прогнозирование преждевременных родов на основании изучения маркеров системного воспаления», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Тютюнника Виктора Леонидовича представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология представляет собой завершённую научно-

квалификационную работу, содержащей новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – оптимизации диагностики и прогнозирования преждевременных родов.

Диссертационная работа СарIBEКОВОЙ Алёны Гарриевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации СарIBEКОВОЙ А.Г. обсужден на совещании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» «20» марта 2023 г. (протокол №6).

Руководитель
отдела координации НИР,
издательской деятельности Института
ГБУЗ МО МОНИИАГ
доктор медицинских наук

Новикова Светлана Викторовна

Подпись доктора медицинских наук Новиковой С.В. «ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

22.03.23

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
тел.: 8 (495) 623-10-54
e-mail: guzmoniiag@gmail.com