

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шалиной Раисы Ивановны на диссертационную работу Гориной Ксении Алексеевны на тему «Оптимизация акушерской тактики у пациенток высокого риска преждевременных родов на основании комплексной оценки клинических и молекулярно-биологических факторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Преждевременные роды – это глобальная медико-социальная проблема. Пятнадцать миллионов младенцев во всем мире ежегодно рождаются «слишком рано», что непропорционально сильно сказывается на странах с низким и средним уровнем дохода. Кроме негативных краткосрочных и долгосрочных последствий для здоровья новорожденного, недоношенность также приводит к значительным расходам на здравоохранение, связанным с лечением и последующей реабилитацией. Обратной стороной данной проблемы является гипердиагностика и избыточная настороженность врачей акушеров-гинекологов с большим количеством необоснованных госпитализаций, которым сопутствует полипрагмазия и не всегда обоснованное проведение токолиза и профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

В контексте вышеизложенного, объективизация подходов к ведению пациенток с угрожающими преждевременными родами, основанная на выделении целевых групп высокого клинко-анамнестического риска является актуальной задачей, которая требует современных подходов для ее решения. Несомненно, не стоит забывать о первостепенности профилактики, как основы ведения пациенток высокого риска, в которой



основополагающим звеном является правильная оценка различных молекулярно-биологических предикторов.

Многофакторность и разнообразие путей патогенеза преждевременных родов обуславливают необходимость комплексного исследования его ведущего фактора риска. Согласно данным мировой научно-доказательной литературы – это инфекционно-воспалительный процесс. В данном контексте, проведенное в диссертационной работе Гориной Ксении Алексеевны исследование микробиоты, не только влагалища, но и кишечника; поиск инфекционно-воспалительных предикторов в амниотической и цервикагинальной жидкости является обоснованным и отражает актуальность, клиническую и практическую значимость.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Исследование имеет хорошую доказательную базу и включает 240 беременных, из них 150 – это пациентки высокого риска наступления преждевременных родов, которые ранжированы на сопоставимые подгруппы в зависимости от срока беременности на момент родоразрешения. Большое количество подгрупп несколько усложняет исследование, однако в тоже самое время позволяет получить более углубленные данные. Выделение экстремально и очень ранних, ранних и поздних преждевременных родов позволяет стратифицировать полученные анамнестические факторы риска по степени их значимости, а также соответствию сроку беременности на момент родоразрешения, что и было продемонстрировано автором и отражено в приложении №2 диссертационной работы. Статистическая обработка данных выполнена согласно современным требованиям, для анализа данных применены современные статистические калькуляторы и программы, выбраны надежные математические алгоритмы.



Методология, структура и последовательность изложения фактов, демонстрирует логическую связь и целостность всей работы, цель и задачи отражают полученные в результате окончания исследования данные, и сделанные на их основе выводы.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Исследование патогенеза больших акушерских синдромов в настоящее время невозможно без молекулярной биологии. В диссертационной работе Гориной Ксении Алексеевны отражен комплексный подход в исследовании преждевременных родов.

Значимым этапом исследования является анализ образцов амниотической жидкости, полученной путем трансабдоминального амниоцентеза, что практически исключает контаминацию другими биоматериалами и повышает ценность. Исследователями получено несколько предикторов преждевременных родов на основании использования различных методов: нейтрофилы амниотической жидкости, интерлейкин-6, панель метаболитов органических кислот. Детектированные «*N*-ацетиласпарагиновая, 2-гидрокси-3-метилпентановая и 4-гидроксифенилпировиноградная» кислоты отражают снижение противовоспалительной активности в группе пациенток с преждевременными родами.

Оценка показателей зрелости легочной ткани плода является перспективным научным направлением. Выбранный диссертантом метод измерения ламеллярных телец является эффективным для объективизации клинической информации, а также позволил подтвердить, что наличие признаков воспалительного процесса ассоциировано с большей зрелостью легких плода. Проведена попытка поиска неинвазивных аналогов, перспективными были отмечены такие ультразвуковые показатели, как:



размеры мозжечка, длина бедренной кости, индекс резистентности в средней мозговой артерии плода.

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

Анализ условий назначения курсов антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода в течении беременности, выявил, что треть курсов была проведена пациенткам в итоге, родившим в срок. Данный факт является клиническим подспорьем, отражающем необходимость поиска дополнительных критериев для назначения данного вида терапии, в том числе - оценки зрелости легочной ткани плода.

Длина шейки матки, как прогностический маркер вероятности досрочного родоразрешения, нуждается в его более тщательной трактовке в зависимости от срока беременности. Неудивительно, что диссертантом для III триместра были получены значения длины шейки матки, ассоциированные с преждевременными родами - пятнадцать и менее миллиметров. Однако данный критерий при сохраненной высокой чувствительности, имел достаточно низкую специфичность, что еще раз подтверждает необходимость комплексного подхода и одновременного анализа сразу нескольких параметров.

Оценка вклада микробиоты влагалища в суммарные риски преждевременных родов отмечается во всех подглавах собственных данных. Дисбиотические процессы, детектируемые рутинными культуральными методами, начинают проявляться с самых ранних сроков беременности. Видовая идентификация микроорганизмов позволила сделать выводы о росте условных патогенов *E. coli* и *E. faecalis* на фоне дефицита представителей семейства *Lactobacillus*, в частности *L. Crispatus* у пациенток с реализовавшимися преждевременными родами.



## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования К.А. Гориной могут быть использованы в учебном процессе в медицинских ВУЗах при преподавании акушерства и гинекологии студентам, клиническим ординаторам и в системе непрерывного медицинского образования.

Предлагаемые автором подходы к определению комплекса диагностических и лечебно-профилактических мер могут быть внедрены в практическую деятельность акушерско-гинекологических служб.

## **Оценка содержания работы, её завершенность**

Диссертационная работа Гориной Ксении Алексеевны изложена в традиционном стиле согласно классическому плану и имеет четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), выводы и практические рекомендации, список литературы, а также три приложения. Работа изложена на 169 страницах, иллюстрирована 40 рисунками и 28 таблицами.

Введение подробно раскрывает актуальность темы выбранного исследования, научную новизну и практическую значимость. Поставленные цели и задачи отражают полученные данные и не противоречат использованным материалам и методам. Положения, выносимые на защиту, логичные и структурированные, содержат основные результаты работы.

В обзоре литературы подробно отражены современные представления о патогенезе преждевременных родов. Отдельная подглава посвящена вопросам перинатального программирования в контексте назначения глюкокортикостероидов при антенатальной профилактике РДС плода. Проведенный анализ литературы подтверждает возможность



применения детекции метаболомных сигнатур, как современных предикторов преждевременных родов.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, содержатся графические схемы и таблицы, отражающие дизайн исследования и описывающие группы и подгруппы. Специальные методы, в том числе хромато-масс-спектрометрический анализ метаболома амниотической и цервикагинальной жидкостей, использование гематологических и иммуноферментного анализаторов, описаны детально с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований.

Четвертая глава посвящена анализу результатов оригинальных данных. Диссертантом проведена глубокая, детальная клиничко-анамнестическая характеристика пациенток высокого риска преждевременных родов. Анализируемые факторы ранжированы в зависимости от срока беременности, когда произошло родоразрешение, что может способствовать формированию групп стратификации рисков. Проведенный молекулярно-биологический анализ отражает комплексный подход автора, не только за счет большого использованного разнообразного биоматериала, но и примененных различных методов. Графическое изображение данных представлено разного рода диаграммами, гистограммами, графиками и тепловыми картами.

Обсуждение оригинальных данных отражает критический подход автора, проведено сравнение полученных результатов с известными литературными источниками.

Диссертация написана в научном стиле, содержит большое количество пояснений, легко читается. Список литературы и заявленные в нем источники, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к



научным публикациям. Объем библиографии составляет 199 источников, 195 из которых являются иностранными.

Основное содержание диссертационной работы отражено в 14 опубликованных работах, в том числе 7 - в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК.

Автореферат диссертации отражает ее основное содержание.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа К.А. Гориной изложена логично и последовательно, проиллюстрирована таблицами и рисунками. Материал передан в научном стиле, доступным для понимания языком. Основные результаты исследования полностью представлены в опубликованных статьях и тезисах, материалах конференций и форумов, приведенных в списке работ в автореферате.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет. Замечаний по оформлению диссертации также нет.

### **Заключение**

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Гориной Ксении Алексеевны на тему: «Оптимизация акушерской тактики у пациенток высокого риска преждевременных родов на основании комплексной оценки клинических и молекулярно-биологических факторов» представляет собой законченный полноценный научно-квалификационный труд, в котором решены научные и практические задачи, значимые для современного акушерства – оптимизированы подходы к менеджменту пациенток высокого риска преждевременных родов, на основании оценки клинических и молекулярно-биологических предикторов.



Диссертационная работа Гориной Ксении Алексеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант, Горина Ксения Алексеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии  
педиатрического факультета  
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
д.м.н., профессор

Шалина Раиса Ивановна

« 11 » сентября 2021г.

**Подпись профессора Шалиной Р.И. «заверяю»**

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-14-22. e-mail: rsmu@rsmu.ru