

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор



*И.Ю. Коган*

И.Ю. Коган

2021 г.

## ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» о научно-практической ценности диссертационной работы Гориной Ксении Алексеевны на тему: «Оптимизация акушерской тактики у пациенток высокого риска преждевременных родов на основании комплексной оценки клинических и молекулярно-биологических факторов», по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Гориной Ксении Алексеевны посвящена фундаментальной акушерской проблеме — преждевременным родам, которая является ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на многочисленные исследования в области преждевременных родов, остается много спорных вопросов, что подтверждает необходимость и актуальность исследования данного большого акушерского синдрома. Современным направлением является изучение таргетной группы пациенток – беременных высокого риска по реализации преждевременных родов. Однако, критерии, относящие пациенток к когорте высокого риска, до конца не определены. Выявление

клинико-анамнестических факторов риска с последующим мониторингом лабораторно-инструментальных тестов является первичным звеном профилактики преждевременных родов.

Инфекционно-воспалительный процесс является ведущим в генезе преждевременных родов, а также имеет значительную доказательную базу. Источником его развития является восходящая инфекция нижнего генитального тракта, вызванная облигатными и/или факультативными патогенами. Персистенция микроорганизмов, после преодоления защитных барьеров, может инициировать внутриамниотическое воспаление, которое как правило протекает субклинически, и вызывает трудности в верификации диагноза. Исследование биоактивных липидов, органических кислот позволяет выявить признаки внутриамниотического воспаления, как элементов провоспалительного каскада реакций.

Долгосрочные последствия антенатальной профилактики РДС плода в плане психонейрофизиологических исходов являются активно обсуждаемыми. Методом объективизации показаний для назначения антенатальной профилактики выступают лабораторные тесты определения зрелости легких плода. В качестве оптимального и повсеместно доступного предиктора можно рассматривать определение количества ламеллярных телец в амниотической жидкости.

Вклад кишечной микробиоты в формировании разного спектра акушерских патологий в настоящее время не вызывает сомнений. Наиболее интересным в генезе преждевременных родов является иммуномодулирующий потенциал, поддерживающий синдром системного воспалительного ответа разной степени выраженности.

Вышесказанное обуславливает актуальность данной проблемы и необходимость уточнения и объективизации мер, направленных на профилактику преждевременных родов, как ключевого звена грамотного акушерского менеджмента.

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

Глубокий анализ анамнестических данных позволил диссертанту систематизировать факторы, ассоциированные с преждевременными родами, и логично их распределить с учетом срока беременности на момент родоразрешения. Выбор в качестве объекта исследования когорты пациенток высокого риска преждевременных родов позволяет более таргетно исследовать и интерпретировать факторы, ассоциированные с досрочным родоразрешением. Полученные модели органических кислот в амниотической жидкости - «*N*-ацетиласпарагиновая, 2-гидрокси-3-метилпентановая и 4-гидроксифенилпировиноградная», а также в цервикагогинальной жидкости - «2-оксоадипиновая, 3-метилглутаконовая, 4-гидроксифенил-пировиноградная и *N*-ацетил тирозин» можно рассматривать как потенциальные предикторы преждевременных родов. Исследование микробиоты влагалища в различные гестационные сроки, в том числе, с использованием метода культуромики для детальной видовой идентификации микроорганизмов позволило сделать выводы о связи доминирования *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* на фоне дефицита представителей семейства *Lactobacillus* с преждевременными родами. Интересным, и несомненно стоящим в фокусе современных научных исследований является изучение кишечной микробиоты, в ходе исследования подтверждена роль условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*) в формировании субклинических дисбиотических процессов желудочно-кишечного тракта, которые вносят дополнительный вклад в общий провоспалительный потенциал организма.

## **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность данных исследований подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование (240), а также полученными результатами, на основании использования современных методов обследования и грамотной статистической обработкой данных. В ходе исследования проанализирован большой объем литературы о влиянии различных факторов риска на реализацию преждевременных родов. Результаты, представленные в диссертационной работе, неоднократно обсуждались на всероссийских и международных конференциях.

Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию работы, в полном объеме отвечают на все поставленные задачи, логично отражают результаты, полученные в ходе исследования, не противоречат данным современной научной литературы и международным клиническим протоколам.

По теме диссертации опубликовано четырнадцать работ, в том числе семь, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий.

## **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Проведенная клиничко-анамнестическая характеристика беременных высокого риска, представлена достаточным объемом выборки; период наблюдения охватывает беременность, роды и послеродовый период, что позволило диссертанту дополнить и уточнить существующие факторы риска преждевременных родов и проанализировать катамнез. Разработанный исследователями алгоритм, на основании внедрения в практику дополнительных методов дообследования позволяет оптимизировать и персонифицировать менеджмент преждевременных родов, включая использование тестов для определения зрелости легких плода.

Полученные в ходе фундаментального этапа работы молекулярно-генетические предикторы преждевременных родов в цервикагинальной жидкости представляют научно-практический интерес, который после валидации на большой группе исследования могут быть имплементированы в клиническую практику врача акушера-гинеколога. Характеристика микробиоты влагалища и кишечника, оцененная методом культуромики, подтверждает связь определённых как патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов с преждевременными родами.

Диссертантом проведено исследование, в котором возможно применение инвазивной диагностики (трансабдоминального амниоцентеза под ультразвуковой ассистенцией) при наличии показаний: для исключения внутриамниотической инфекции/воспаления, при решении вопроса о назначении повторного курса профилактики РДС плода, либо в спорных клинических ситуациях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена в традиционной форме на 169 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, глав собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и трех приложений. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 28 таблицами. Библиографический указатель включает 4 работы на русском и 195 на английском языках.

Оформление диссертационного исследования соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.** Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации и соответствует теме диссертационного исследования.

### **Личный вклад автора**

В процессе выполнения диссертационной работы автор принимал участие в определении тематики и направления исследования, формировании научного плана работы, формулировке цели и задач, рекрутировании пациенток в исследование, сборе биоматериала, структурировании массива данных, статистическом анализе и написании научных статей по результатам, проведенной работы.

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

Разработанный на основании полученных результатов алгоритм ведения пациенток высокого риска преждевременных родов, основанный на комплексной оценке анамнестических факторов и стандартных клиничко-лабораторных параметров, дополненный специальными методами исследования внедрен в практическую деятельность акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, а также может быть рекомендован к использованию в клинической практике врачей акушеров-гинекологов перинатальных центров. В качестве факультативного материала может быть рекомендован в программах обучения врачей акушеров-гинекологов.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе клинических кафедр акушерства и гинекологии и смежных специальностей.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, которые могут быть квалифицированы как решение научной задачи - прогнозирование и оптимизация выбора акушерской тактики у беременных высокого риска преждевременных родов на основании изучения клинических, микробиологических и молекулярно-биологических исследований.

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Гориной Ксении Алексеевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842 (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 заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Гориной Ксении Алексеевны на тему «Оптимизация акушерской тактики у пациенток высокого риска преждевременных родов на основании комплексной оценки клинических и молекулярно-биологических факторов» обсужден и одобрен на заседании ученого совета федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» протокол № «2» от 03 03 2021 2021г.

Рецензент

Беспалова Олеся Николаевна,  
доктор медицинских наук,  
Заместитель директора по научной работе  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»

Беспалова Олеся Николаевна

«03» марта 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук О.Н. Беспаловой «заверяю»:

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»  
К.М.Н.



Капустин Роман Викторович

«03» марта 2021 г.

Сведения об авторе отзыва:

Беспалова Олеся Николаевна, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», доктор медицинских наук; 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, iagmail@ott.ru.