

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Сарибековой Алёны Гарриевны «Прогнозирование преждевременных родов на основании изучения маркеров системного воспаления», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Диссертационная работа Сарибековой Алёны Гарриевны посвящена весьма актуальной и нерешенной проблеме – прогнозированию и диагностике преждевременных родов. Ежегодно в мире регистрируется порядка 15 млн случаев преждевременных родов, которые связаны с высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов. Большой процент детей, рожденных преждевременно, имеют серьезные неврологические и соматические осложнения в будущем, а также требуют особых условий для выхаживания, лечения и диспансерного наблюдения, что определяет высокую социально-экономическую значимость данного осложнения беременности.

Следует отметить, что патогенез преждевременных родов ассоциирован с наличием инфекции у беременной женщины. Кроме того, согласно данным научной литературы, различные инфекционные факторы могут выступать в роли триггера в развитии системного воспалительного ответа, который характеризуется нарушением баланса системы цитокинов. В исследованиях посвященных данной тематике отмечается тенденция к увеличению уровня провоспалительных цитокинов при преждевременных родах.

Реализация системного воспалительного ответа происходит с участием различных медиаторов воспаления с вовлечением практически всех систем организма. Анализ литературных источников указывает на то, что в качестве



такого медиатора может выступать внеклеточная ДНК, которая также вызывает воспалительную реакцию, приводящую к спонтанному развитию родовой деятельности и преждевременным родам. В некоторых работах показана корреляционная зависимость между повышенным уровнем фетальной внеклеточной ДНК и высоким риском преждевременных родов. Однако следует отметить, что представленные данные в ряде случаев носят противоречивый характер.

Таким образом, работа Сарибековой Алёны Гарриевны посвященная оптимизации прогнозирования преждевременных родов на основании определения содержания внеклеточной ДНК и цитокинов в крови беременных является, безусловно, актуальной.

### **Обоснованность и достоверность полученных данных**

Исследование было проведено в два этапа. На этапе ретроспективного когортного исследования были включены 380 беременных женщин, 176 из них с диагнозом преждевременные роды и 204 женщины с физиологически протекающей беременностью. Согласно поставленным задачам, основная группа была подразделена на 4 подгруппы с учетом развития сроков реализации преждевременных родов. Второй этап заключался в когортно-проспективном исследовании, где основную группу составили 92 беременные женщины с преждевременными родами, а группу сравнения – 107 пациенток.

Объем, проведенной в работе выборки, является достаточным для получения статистически значимых результатов. Методическая часть работы выполнена на высоком уровне и соответствует основным требованиям, предъявляемым к научному исследованию. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам.

### **Новизна и научно-практическая значимость исследования**

Автором подтверждено, что наибольшую значимость для диагностики преждевременных родов имеет определение уровней IL-6 и IL-8 в периферической крови беременной женщины.



Также были установлены пороговые уровни общей и плодовой внеклеточной ДНК, ассоциированные с развитием преждевременных родов на различных сроках беременности.

Особенностью этой работы было, то что диссертант доказал, что для повышения диагностической ценности прогнозирования преждевременных родов следует использовать сочетанное определение уровня цитокинов (IL-6, IL-8) и внеклеточной ДНК (общей и фетальной) на различных сроках беременности: экстремально ранние преждевременные роды – IL-6 и IL-8 + общая внеклеточная ДНК; ранние и преждевременные роды – IL-6 и IL-8 + общая и фетальная внеклеточная ДНК; поздние преждевременные роды – IL-8 + общая и фетальная внеклеточная ДНК.

Разработаны модели логистической регрессии, включающие клинико-анамнестические факторы риска развития преждевременных родов, позволяющие выделить группу женщин для динамического наблюдения в различные сроки беременности.

Разработка алгоритма и внедрение его в акушерскую практику позволят оптимизировать прогнозирование и диагностику преждевременных родов, и тем самым, снизить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа А.Г. Сарибековой выполнена в классическом стиле и включает в себя введение, пять глав, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертационный материал изложен на 123 страницах компьютерного текста. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 26 рисунками, имеющие информативный характер и полностью отражающие полученные результаты. Достоверность статистической обработки данных не вызывает сомнений, так как исследование проведено на достаточном объеме выборки.



Тщательный анализ 160 источников современной литературы, в том числе 61 отечественных и 99 зарубежных авторов, позволил автору логически обосновать цель и поставленные задачи исследования.

В главе 1 (обзор литературы) автор отразил современные аспекты и проблемы преждевременных родов, представлены теории патогенеза, этиология и классификация.

Во главе 2 «Материалы и метод исследования» подробно описан дизайн исследования, указаны методы включения и невключения пациентов. Наряду с общеклиническими и функциональными методами исследования, использованы современные специальные методы, которые позволили провести оценку уровня общей и фетальной внеклеточной ДНК, и концентрации цитокинов в плазме материнской крови. Доказано, что преждевременные роды сопровождаются увеличением уровней цитокинов – IL-6 и IL-8 и внеклеточной ДНК в плазме крови, что в свою очередь отражает развитие системного воспалительного ответа. Используя такой простой и доступный метод, есть большой шанс выбрать правильную тактику ведения таких пациенток.

В 3 и 4 главах: результаты собственных наблюдений на этапах течения беременности и родоразрешения подробно описаны клиничко-анамнестическая характеристика беременных женщин при преждевременных и своевременных родах. Проведенный анализ подтвердил значимость клиничко-анамнестических данных в отношении женщин групп высокого риска.

Также отражены новые факторы риска развития преждевременных родов, обуславливающие целесообразность проведения специальных методов исследования в данной работе. Важная роль отведена результатам молекулярно-генетических и иммунологических исследований. Было показано, что для выявления риска развития преждевременных родов целесообразно комбинированное определение маркеров системного воспаления – общей, фетальной внеклеточной ДНК и цитокинов (IL-6, IL-8) в



периферической крови беременной женщины. Данные результаты позволяют выявить дополнительные звенья патогенеза данного осложнения беременности.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор подробно и обстоятельно проводит анализ данных, оценивает взаимосвязь исходов с факторами риска. В этой главе также проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными отечественных и зарубежных авторов литературы по исследуемой теме.

Полученные в работе результаты позволили автору оптимизировать алгоритм диагностики и прогнозирования преждевременных родов, с помощью которого осуществляется более эффективная диагностика и профилактика развития данного состояния.

В заключении диссертантом сформированы положения, выносимые на защиту, выводы и предложены практические рекомендации, позволяющие внедрить полученные научные результаты в практическое здравоохранение.

Общая оценка работы – положительная, вопросов и принципиальных замечаний к диссертации нет.

По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Автореферат диссертации удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

### **Заключение**

Диссертация СарIBEКОВОЙ Алёны Гарриевны «Прогнозирование преждевременных родов на основании изучения маркеров системного воспаления», является завершённым научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа СарIBEКОВОЙ Алёны Гарриевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г. №748, 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.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
(3.1.4. Акушерство и гинекология)  
Заведующая кафедрой акушерства и  
гинекологии лечебного факультета  
ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России

Доброхотова Юлия Эдуардовна  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, тел. +7 (495) 627-29-44, e-mail: rsmu@rsmu.ru