

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Тетрашвили Наны Картлосовны на диссертацию Агаян Рузан Арменовны на тему: «Исходный соматический статус как предиктор преждевременных родов: влияние на репродуктивные результаты», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Несмотря на большое количество работ, посвященных преждевременным родам, поиск новых детерминант влияния соматической и гинекологической патологии на их развитие, остается до конца не освященным в научной литературе. Снижение частоты преждевременных родов, особенно экстремально ранних, возможно после проведения тщательного анализа причин их возникновения. Именно поэтому, усилия значительного количества исследователей сегодня направлены на поиск маркеров и медиаторов наступления преждевременных родов. Сочетание клинических, социально-экономических и патофизиологических аспектов определяет сложный их патогенез. В современных исследованиях подчеркивают особенности данного гетерогенного синдрома и приходят к выводу о необходимости структурных изменений в системе здравоохранения на всех уровнях для предупреждения преждевременных родов.

Сегодня предикторы преждевременных родов точно не установлены. Очевидно, что поиск такого предиктора – заветное желание многих исследователей и клиницистов. S. Pizzella et al. (2020) направили свои усилия на оценку визуализации шейки матки. В данной работе обсуждаются как доступные к клиническому применению, так и новейшие технологии визуализации: такие как сканирование в серой шкале (B-mode), Рамановская спектроскопия (Raman spectroscopy) и фото-акустическая эндоскопия в свете их преимуществ и недостатков в оценке цервикального ремоделирования. Авторы приходят к выводу, что комбинация нескольких подходов или методик визуализации в сочетании с клинической и эпидемиологической оценкой, могут представлять потенциальную пользу в качестве предиктора преждевременных родов. В недавней публикации 2020 года, L.S. Petersen et al. обсуждали выдвинутую концепцию так называемых иммунологиче-

ских часов беременности, включающую синхронизацию и последовательную адаптацию фетального, плацентарного и материнского водителей ритма. Внедрение этих новых технологий позволит изменить клиническую практику в перинатальной медицине.

Поскольку дисфункция адаптации материнской иммунной системы связана с инициацией ПР, E.S. Green и P.C. Arck изучили современные данные о взаимосвязи между фетальной и материнской системами и их роли в иммунопатогенезе преждевременных родов. Многие исследования в последние годы были сфокусированы на использовании животной модели патофизиологии преждевременных родов. Авторами обсуждаются доступные доказательства (как в исследованиях на животных моделях, так и на людях), что преждевременные роды являются результатом некоего сбоя иммунной толерантности между матерью и плодом. Соответственно, причинами этого могут быть различные состояния, в том числе и болезни матери.

В обзорной статье R. Menon et al. (2020) подтвердили значимость фетально-материнской иммунной толерантности и сфокусировали внимание на воспалении плодных оболочек и преждевременном разрыве плодного пузыря. A. Humberg et al. исследовали аспекты воспаления в контексте преждевременных родов и их влияния на последствия в отношении новорожденных. Проявление хориоамнионита рассматривается как первый удар воспаления. Последующее постнатальное столкновение рожденных раньше срока новорожденных с госпитальной флорой, используемых в терапии устройств, лекарственных препаратов, парентерального питания, перенесенной гипоксией или гипероксией могут воссоздать некий второй удар воспалительной реакции. В этой связи зрелость ферментных систем плода и новорожденного играет огромную роль в постнатальной его адаптации. Выяснение механизмов, которые влияют на ферментную систему, является актуальной задачей.

В связи с этим выбор, выбор темы диссертации Агаян Рузан Арменовны обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Агаян Р.А. обусловлена объемом клинического материала, сопоставимостью групп исследуемых, продуманным дизайном исследования, а также современными методами диагностики и лечения.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые среди анализа многофакторных причин автором проведено сравнение становления менструальной функции между роженицами с преждевременными родами и родившими в срок. Автором доказано, что *L.crispatus* чаще выделяются при доношенной беременности, чем при преждевременных родах. Впервые на основе изучения биохимических маркеров доказано, что низкие концентрации щелочной фосфатазы с одновременным повышением уровней лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка у беременных с гестационными осложнениями являются предиктором преждевременных родов. Автором впервые установлена связь низких концентраций щелочной фосфатазы, как предиктора преждевременных родов, с железодефицитной анемией и дефицитом магния. Впервые проведенное сравнение ферментных систем у матерей и новорожденных, родившихся преждевременно, показало возможность тестирования неблагополучия в состоянии ферментной системы новорожденного на основе исследования уровня щелочной фосфатазы у матери.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Практическая значимость работы, проведенной Агаян Р.А., несомненна и состоит в определении корреляции между частотой гестационных осложнений и наиболее значимыми предикторами преждевременных родов с учетом их влияния на мать и плод. Автором выделен ряд биохимических и иммунологических показателей, изменение которых свидетельствует о высоком риске развития преждевременных родов. Кроме того, автором предложен ряд лечебных и профилактических мероприятий, выполняемых на прегравидарном этапе с целью снижения частоты преждевременных родов. Автором предложена математическая модель прогнозирования преждевременных родов. Поэтому выбранная диссертантом тема, несомненно, интересна и вызывает научный интерес.

Данные положения помогут практикующему врачу объективно разобраться в сложной клинической ситуации, своевременно начать лечебные мероприятия и улучшить прогноз как для матери, так и для плода.

Разработанные практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике.

Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет традиционное построение, включающее введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническую характеристику обследованных больных, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель использованной литературы. Текст работы занимает 158 машинописных страниц, содержит 30 таблиц, 75 рисунков и 1 диаграмму. Библиографический список включает 177 источников, где 43 представлены на русском и 134 – на английском языках.

Цель исследования сформулирована четко и ясно, отражает название диссертационной работы: улучшение материнских и перинатальных исходов путем определения корреляции между частотой гестационных осложнений и наиболее значимыми предикторами преждевременных родов с учетом их влияния на мать и плод.

Обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). Автор демонстрирует умение анализировать материал, освещая многофакторность преждевременных родов, демонстрируя хорошую эрудицию, умение выбрать главное направление.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования. Для решения поставленных задач под наблюдением находилось 71 родильница и 76 новорожденных. Основанием деления на группы послужил срок родов. 1 группа состояла из 36 пациенток со срочными родами и 2 группа - 35 родильниц с преждевременными родами, которые в зависимости от срока родоразрешения были разделены на три подгруппы: 2 «А» подгруппа (n=3) - ПР 22⁰-27⁺⁶ недель, 2 «В» подгруппа (n=21) - ПР 28⁰-33⁺⁶ недели (объединив родивших в сроки 28⁰-31⁺⁶ и 32⁰-33⁺⁶ недель) и 2 «С» подгруппа (n=11) - ПР в 34⁰-36⁺⁶ недель беременности. Обследованы новорожденные, составившие: I группу (n=36) - дети, рожденные в срок и II группу (n=40), рожденные преждевременно. Помимо обязательных методов обследования при интактном плодном пузыре определяли штаммы лактобактерий в цервикальном канале и возбудители бактериального вагиноза - *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. После родов в сыворотке крови определен биохимический профиль, витамины и микронутриенты, проведено исследование цитокинов. Проведена оценка новорожденных по шкале АПГАР, оценены масса, рост, проведено биохимическое исследование крови пуповины у детей.

В 3 главе проведен анализ влияние соматической патологии на развитие преждевременной родовой деятельности. Проведен ретроспективный анализ историй родильниц с преждевременными родами и родившими в срок. Проанализировано течение настоящей беременности в группах, изучен биохимический профиль родильниц, микробиота влагалища, иммунологические показатели и микронутриентный состав крови родильниц. Продemonстрировано, что заболевания ЖКТ встречались в 9 раз чаще у родивших преждевременно. Повышение ЛДГ и СРБ на фоне низкого уровня ЩФ является предиктором преждевременных родов и сопровождается повышением липопротеинов плазмы крови (Х-ЛПНП и ЛПНН/ЛПВН), как факторов риска

заболеваний ССС. У рожениц с преждевременными родами низкие концентрации ЩФ ассоциируются с анемией (в 3,8 раза чаще, чем у родивших в срок), низкими уровнями Fe и Mg, снижением уровня Ca^{иониз}. Уровень Mg в динамике беременности снижается с 22-27 недель до 34-36 недель в 1,3 раза. Это является факторами риска для течения послеродового периода у матери, влияет на постнатальное развитие ребенка и требует коррекции. Показаны корреляционные связи уровней ферментов: при своевременных родах между роженицами и новорожденными характерна высокая корреляция между АЛТ и АСТ, умеренная между АЛТ и ЛДГ. Корреляция между роженицами и новорожденными при преждевременных родах ниже между АЛТ и АСТ, выше между ЛДГ и АСТ, умеренные между ЛДГ и липазой и АСТ и липазой. Имеется достоверное отличие между парами роженица-новорожденный по уровню ЩФ, что можно считать маркером неблагоприятия в состоянии ферментной системы недоношенного новорожденного и требует своевременной коррекции.

В 4 главе проведена оценка состояния детей, рожденных преждевременно и в срок. Проведено сравнение показателей ферментативной активности матерей и новорожденных. Показано, что имеется значимое отличие уровня ЩФ между роженицами с преждевременными родами и срочными родами, а также отрицательная корреляция между уровнем пепсиногена II у недоношенных детей и ЩФ у рожениц с преждевременными родами. Уровень пепсиногена I, и пепсиногена II значимо отличается между доношенными и недоношенными детьми. При недоношенной беременности отмечено значительное снижение уровня концентрации пепсиногена I, II и амилазы, а также ЛДГ. Повышение ЩФ отмечается к концу беременности, а её низкие показатели, характерные для преждевременных родов, характеризуют наличие ФПН, что может также сопутствовать преэклампсии и анемии.

В главе 5 на основании полученных автором данных построена математическая прогностическая модель преждевременных родов. Это способствовало разработке программы, направленной на превентивную санацию заболеваний ЖКТ, периодонта и мочевыделительной системы на прегравидарном этапе у

планирующих беременность с ПР в анамнезе, что способствует доношиванию беременности до 32 недель и более в 100%.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным в диссертации задачам, логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике акушерских и гинекологических стационаров, перинатальных центров, женских консультаций, отделений и центров ультразвуковой диагностики. Результаты исследования и основные практические рекомендации могут использоваться при обучении студентов, аспирантов, клинических ординаторов и практических врачей.

Давая итоговую характеристику выполненной диссертации, следует отметить четкую постановку задач исследования, грамотный отбор профильных больных, методологически правильное выполнение работы и хороший литературный стиль при изложении полученных результатов. По содержанию и оформлению диссертационной работы замечаний нет.

Материалы диссертации нашли отражение в 7 опубликованных работах, из которых 4 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, имеется свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационное исследование Агаян Рузан Арменовны на тему: «Исходный соматический статус как предиктор преждевременных родов: влияние на репродуктивные результаты» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства – улучшение материнских и перинатальных исходов путем определения корреляции между частотой гестационных осложнений и наиболее значимыми предикторами преждевременных родов с учетом их влияния на мать и плод, что имеет суще-

ственное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 29.05.2017 г. №650; от 28.08.2017 г. № 1024; 26.05.2020 г. №751 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждение искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:
руководитель 2-го акушерского отделения
патологии беременности Федерального
государственного бюджетного