

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Катковой Надежды Юрьевны на диссертацию Дыбовой Виолетты Сергеевны на тему: «Предикция перинатальных осложнений при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке до 28 недель беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Дыбовой В.С. посвящено решению чрезвычайно важной проблемы современного акушерства – преждевременным родам в очень ранних сроках беременности, обусловленным преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). Недоношенность новорожденных как следствие преждевременных родов считается лидирующей причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Кроме того, дети, рожденные после длительного безводного периода, имеют высокий риск развития септических заболеваний. Определение правильной тактики ведения беременных с данным осложнением играет основную роль в перспективах выхаживания детей с экстремально низкой массой тела.

К ведущим патогенетическим механизмам преждевременного разрыва плодных оболочек относят развитие неспецифического локального воспалительного процесса в плодных оболочках в ответ на внедрение инфекционного агента. Появление нового метода секвенирования генома человека дало возможность расширить наши представления о составе микробиоты влагалища и определить их роль в развитии осложнений беременности. Подробное изучение и анализ изменений в составе биоценоза влагалища может дать ответы на ранее открытые вопросы в определении тактики ведения и лечения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в очень ранних сроках. Детерминированный подход и

индивидуальный подбор терапии поможет снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности.

Таким образом, диссертационная работа Дыбовой Виолетты Сергеевны, посвященная усовершенствованию мероприятий по предикции перинатальных осложнений при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22– 27⁶ недель, изучению роли генома бактерий влагалища в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек, развитию акушерских осложнений, неблагоприятных перинатальных исходов, а также разработке алгоритма ведения пациенток при преждевременном разрыве плодных оболочек с 22 до 28 недели, является актуальной и имеет несомненную научно-практическую значимость.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Дыбовой Виолетты Сергеевны, определяется четко сформулированными целью и задачами исследования, грамотно разработанным дизайном исследования, достаточным объемом выборки, корректным определением критериев включения.

Для исследования микробиома использован высокотехнологичный метод секвенирования 16S рРНК, позволяющий комплексно проанализировать и оценить состав бактериального генома влагалища.

Статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов обработки данных, что позволяет считать полученные результаты исследования достоверными. Выводы сформулированы в соответствии с целью и задачами диссертационной работы, логичны и соответствуют полученным результатам. Предлагаемые автором практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, и должны быть внедрены в практическую деятельность, прежде всего, акушерских стационаров третьего уровня.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

На основании полученных данных о составе микробиоты влагалища впервые проведена сравнительная оценка микробиома влагалища по таксономическим группам у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27⁶ недель и в аналогичные сроки при беременности, завершившейся срочными родами, а также выявлены отличительные особенности состава микробиоты и определены характеристики биоразнообразия в микробиоме влагалища. Показано, что микробиом влагалища у беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ недель характеризуется низким содержанием бактерий рода *Lactobacillus* ($p < 0,001$) и доминированием бактерий видов *Atopobium vaginae* ($p = 0,04$), *Campylobacter ureolyticus* ($p = 0,03$), *Dialister propionicifaciens* ($p = 0,005$), *Peptostreptococcus anaerobius* ($p = 0,002$), *Prevotella bivia/denticola* ($p = 0,001$), *Prevotella timonensis* ($p = 0,02$), *Ureaplasma parvum/urealyticum* ($p < 0,001$), а также различных видов бактерий рода *Corynebacterium* ($p < 0,001$), *Escherichia* ($p = 0,02$), *Staphylococcus* ($p = 0,002$), что характерно для сообщества IV типа вагинальных микробных сообществ по классификации VALENCIA (VAGinal community state typE Nearest Centroid classifier). Анализ микробиома влагалища при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ недель выявил ассоциации определенных факторов с перинатальными исходами. Эти данные позволят врачу акушеру-гинекологу своевременно и персонализированно выбрать соответствующую тактику ведения беременности и родов.

Научно-практическая значимость исследования

Научно-практическая значимость диссертационного исследования Дыбовой Виолетты Сергеевны обусловлена совершенствованием тактики ведения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в

очень ранние сроки, в частности, разработкой персонифицированного алгоритма ведения, подразумевающего использование эмпирической стартовой этиотропной антибактериальной терапии до получения результатов антибиотикочувствительности. Предложенный индивидуальный алгоритм основан на раннем обследовании беременных на бактерии рода *Ureaplasma* методом полимеразной цепной реакции с последующим расчетом риска неонатальной смерти с помощью разработанной модели. Показано, что в зависимости от полученного результата можно разделить беременных на группы высокого и низкого риска, подобрав соответствующую схему лечения в каждой из них.

Кроме того, на основании результатов анализа микробиома влагалища установлены различия в составе каждой таксономической категории (тип, класс, семейство, род, вид) микробиома влагалища беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27⁶ недель и в сопоставимые сроки у пациентов, родоразрешённых в срок, а также разработана и предложена новая персонифицированная модель, позволяющая формировать группы риска беременных по разрыву плодных оболочек в 22–27⁶ недель с учетом долевого представительства бактерий рода *Staphylococcus* и *Lactobacillus* в микробиоме влагалища, что позволит врачу акушеру-гинекологу своевременно провести лечебно-профилактические мероприятия.

Содержание работы

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии, изложена в традиционном стиле на 145 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 27 рисунками. Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, главы, посвящённой клинической характеристике включённых в исследование пациенток, трёх глав с описанием результатов собственных исследований и одной главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и трех приложений. Список литературы включает в себя 250 источников

Актуальность диссертационного исследования достаточно убедительно обоснована во введении. Автором четко сформулированы цели и задачи исследования. Методы исследования соответствуют поставленным задачам. Обзор литературы (глава 1) представляет собой анализ отечественных и зарубежных исследований, посвященных проблеме преждевременного разрыва плодных оболочек, также имеются данные об опубликованных работах, касающихся роли микробиоты влагалища в генезе акушерских и перинатальных осложнений. Детальный анализ литературных данных подчёркивает глубокое владение материалом и свидетельствует о достаточном уровне эрудиции соискателя.

В главе 2 представлены непосредственно результаты исследования, приведены клинико-анамнестические характеристики беременных, включенных в исследование, результаты анализа течения беременности пациенток. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27⁶ недель. За исключением анализируемого осложнения, сравниваемые группы по своей характеристике были однородными и сопоставимыми. Из особенностей течения беременности выявлено, что факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек являются: рецидивирующая угроза выкидыша, острый вагинит и бактериальный вагиноз, развившийся до 22 недель. Сравнительный анализ микробиома влагалища показал, что фактором риска ПРПО является геном бактерий влагалища, характеризующийся снижением относительной представленности различных бактерий рода *Lactobacillus*, доминированием бактерий видов *Atopobium vaginae*, *Campylobacter ureolyticus*, *Dialister propionificiens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella bivia/denticola*, *Prevotella timonensis*, *Ureaplasma parvum/urealyticum*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, соответствующих сообществу IV типа по классификации VALENCIA, и высоким уровнем альфа-разнообразия (индекс Шеннона). С использованием результатов анализа была разработана многофакторная прогностическая

модель, позволяющая определять вероятность развития ПРПО.

В главе 3 представлены данные течения беременности в основной группе (ПРПО). Были проанализированы факторы до и после включения в исследование и оценено их влияние на перинатальные исходы.

В главе 4 представлен тщательный и глубокий анализ микробиома влагалища у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27⁶ недель. Выявлено, что наличие бактерий рода *Dialister* и *Ureaplasma* имеют клиническое значение в развитии перинатальных осложнений. Полученные результаты легли в основу прогностической модели риска неонатальной смерти. Применение данной модели на практике обеспечивает своевременную стратификацию групп риска по развитию неонатальных осложнений. Определение степени риска является инструментом, позволяющим оптимизировать тактику ведения беременных, что способствует снижению частоты неонатальной заболеваемости и смертности.

Обсуждение полученных автором результатов, представленное в главе 5, демонстрирует высокий уровень выполнения научной работы, поскольку многие данные соотносятся и подтверждают проводившиеся ранее исследования, но при этом значительная часть работы представляет собой качественно новый материал, который дополняет имеющиеся знания о патогенезе ПРПО и ведении беременных с данным осложнением.

Выводы отражают суть диссертации, достаточно полно суммируют результаты исследования и включают в себя 7 тезисов. Завершают работу практические рекомендации и список литературы, которые чётко согласуются с предыдущими разделами.

Материалы диссертации представлены на многочисленных ежегодных научно-практических конференциях, всероссийских и международных конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 12 публикаций, две из которых — в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, также получен патент на изобретение. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Автореферат полностью

отражает содержание диссертации и соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии.

В ходе рецензирования работы возникли вопросы к диссертанту:

1. Чем определен выбор антибактериальной терапии в разработанном алгоритме ведения беременных с ПРПО в 22 – 27⁶ недель?
2. Проводилось ли сравнение микробиома влагалища беременных до момента ПРПО?
3. Сколько времени, по Вашему мнению, возможно пролонгировать беременность при ПРПО без риска внутриутробной инфекции и неонатального сепсиса?

Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Дыбовой Виолетты Сергеевны на тему: «Предикция перинатальных осложнений при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке до 28 недель беременности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Кузнецовой Натальи Борисовны, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи – улучшения предикции перинатальных осложнений при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке с 22 до 28 недель беременности, что обеспечивается исследованием микробиома влагалища беременных женщин и последующим последующим расчётом индивидуального риска перинатальных осложнений, что позволяет оптимизировать тактику ведения беременных и улучшить перинатальные исходы.

По актуальности, научной и практической значимости диссертационная работа отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. от 20 марта 2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Дыбова Виолетта Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии факультета дополнительного
профессионального образования
федерального государственного
бюджетного общеобразовательного
учреждения высшего образования
«Приволжский исследовательский
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Каткова Надежда Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук, доцента
Катковой Н.Ю. заверяю:

ученый секретарь федерального государственного
бюджетного общеобразовательного
учреждения высшего образования
«Приволжский исследовательский
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат биологических наук

Сорокина Юлия Андреевна

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России
602005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского д. 10/1
Телефон: +7(831) 439-09-43, +7(831) 463-01-84
E-mail: rector@pimunn.net, katkova_nu@inbox.ru

«28» 02 2025г.