

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

ФГБОУ ВО «Московского государственного
медико-стоматологического университета имени
А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Доктор медицинских наук,
профессор Крихели Нателла Ильинична



« 2022

ОТЗЫВ

**Ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы Шадровой Полины Андреевны на тему
«Влияние состояния вагинальной микробиоты на течение и исходы
гестации», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Шадровой Полины Андреевны посвящена оптимизации лабораторной диагностики возбудителей инфекционных заболеваний нижних отделов репродуктивного тракта у беременных в первом триместре.

Предотвращение потерь беременности в сложившихся современных условиях естественного прироста населения в Российской Федерации

считается одной из важнейших задач акушерства и гинекологии. Известно, что в мире ежегодно регистрируется 23 миллиона случаев самопроизвольных выкидышей, которые в 15% случаев обусловлены потенциально модифицируемым фактором, а именно, инфекционным агентом, устранив который, можно добиться пролонгирования гестационного процесса. Несмотря на широкий выбор различных методов диагностики, современные алгоритмы скрининга инфекций нижних отделов полового тракта для беременных являются недостаточными. Кроме того, крайне мало работ, описывающих последствия нарушений микробного равновесия цервиковагинального локуса до 12 недели беременности на частоту выкидышей и преждевременных родов. Немногочисленные исследования демонстрируют, что обострение хронических или возникновение острых инфекционных заболеваний на начальных этапах гестации могут привести к нарушению иммунозависимых процессов, связанных с имплантацией плодного яйца, инвазией трофобласта, ремоделированием спиральных артерий, плацентацией, что, в итоге, клинически манифестирует самопроизвольным выкидышем или развитием «больших акушерских синдромов».

Период гестации связан с различными физиологическими особенностями, включающими изменение свойств цервиковагинального отделяемого. Несмотря на разнообразие населяющих вагинальный биотоп микроорганизмов, представленных аэробными и анаэробными бактериями, в условиях доминирования лактобациллярной микрофлоры и механизмов их жёсткой межвидовой конкуренции обеспечивается «микробиологический гомеостаз». Различные виды вагинальных лактобацилл отличаются своими защитными свойствами за счёт их ферментативной, бактерицидной, и иммуностимулирующей активности. Сохранение постоянства видового и количественного состава вагинальной микробиоты приобретает еще большее значение в период беременности, поскольку именно этот механизм является одним из ключевых в обеспечении пролонгирования гестационного процесса. Дисбаланс вагинальной микробиоты, сопровождающий различные ИППП, а

также бактериальный вагиноз и аэробный вагинит приводит к сокращению протективных свойств лактобактерий, а имеющиеся в арсенале лечения антибактериальные препараты в различных видах обладают высокой эффективностью в отношении возбудителей, однако ограничивают действия врача в течении первого триместра беременности.

В настоящее время интенсивное развитие молекулярной биологии и генетики существенно расширяет возможности изучения влагалищной микробиоты как «полноценного участника» гестационного процесса, что, вероятно, в перспективе позволит практическому врачу через оценку параметров вагинального микробного сообщества в ранние сроки получить эффективный инструмент для прогнозирования, а в последующем - и для предотвращения акушерских осложнений.

Связь работы с планом исследований соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Шадровой П.А. «Влияние состояния вагинальной микробиоты на течение и исходы гестации» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Новизна исследования заключается в комплексном обследовании беременных в первом триместре, включающем в себя диагностику различных инфекций органов репродукции и видовое типирование лактобацилл с целью выявления нарушений вагинального микробиоценоза в ранние сроки гестации с помощью молекулярно-биологического метода. Изучена роль различных сочетаний условно-патогенных представителей вагинального микробного сообщества и их концентрация, надежно указывающие на вероятность досрочного завершения гестации. Выявлен тип и минимально значимое содержание вагинальных лактобактерий, надежно предсказывающих потерю беременности.

Положения, выносимые автором на защиту, ясно прослеживаются в тексте диссертации. Результаты исследования обоснованы изучением большого объема данных. Численность групп наблюдения, выбор используемых методов исследования позволяют сделать заключение, что в методологическом отношении представленная работа современна, достоверна и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Значимость для науки и практической деятельности

Диссертационная работа Шадровой П.А. имеет научно-практическую значимость для акушерства и гинекологии. Данное исследование позволило оптимизировать тактику ведения пациенток в первом триместре беременности с целью улучшения перинатальных исходов. Расширение диагностического спектра, включающего в себя верификацию основных возбудителей и заболеваний/синдромов нижних отделов репродуктивного тракта с одномоментным видовым типированием лактобацилл позволяет глубже взглянуть на патогенез инфекционно-обусловленных ранних потерь беременности, провести своевременную диагностику и лечение, регламентированное нормативными документами для данного срока гестации.

Использование указанного в работе алгоритма ведения беременных может сократить период диагностики, ускорить лечение и тем самым являться резервом по улучшению исходов беременности.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Шадровой П.А. является завершенным научным исследованием. Был произведен подбор методов обследования здоровых беременных и с угрожающим выкидышем, динамическое наблюдение за пациентами, обоснование выбора лабораторных и инструментальных исследований, создание базы данных, содержащей информацию о 153 больных, статистическая обработка, интерпретация и

изложение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, а также подготовка публикаций по выполненной работе.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с применением современных пакетов прикладных программ статистического анализа Statistica 8.0. и MS Office Excel 2010. Характер распределения оценивался по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение, отличное от нормального, применялись методы непараметрической статистики с расчетом значений медианы (Med) и интерквартильного размаха (IQR) (25%-75%) для всех экспериментальных групп, U-критерий Манна-Уитни. Для оценки силы и направленности корреляционной связи порядковых и номинативных данных использовался анализ ранговой корреляции Спирмена. Производился расчет показателей структуры (в %). Определение значимости различий между категориальными переменными проводился посредством критерия χ^2 , для малых групп – χ^2 с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера. Для всех статистических тестов устанавливался пороговый уровень альфа-ошибки $p < 0,05$. Отличия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Вышеизложенное позволяет сделать заключение о высокой степени обоснованности и достоверности научных положений и представленной работы.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Работа проведена на высоком методическом уровне с использованием современных методов диагностики, адекватно поставленных задач, которые были выполнены. Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы практикующими врачами акушерами-гинекологами, а также могут служить научно-практической базой для дальнейших исследований и совершенствования лечебно-диагностических мероприятий. Полученные данные могут быть

применены в педагогическом процессе в медицинских высших учебных заведениях при обучении студентов, подготовке ординаторов, аспирантов и врачей в рамках постдипломного образования.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность основных многопрофильных стационаров г. Москвы: ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ и ГБУЗ ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ.

Личный вклад автора

Личное участие автора состоит в организации дизайна исследования в соответствии с его целью и задачами, получении исходных клинических данных, проведении сбора клинического материала. Автором выполнен анализ анамнестических данных, клинических наблюдений и результатов обследования, проведено динамическое наблюдение за пациентками до момента родоразрешения с оценкой исходов беременностей и обработкой полученных данных.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы, включающего 225 публикаций, из которых 39 – отечественных авторов и 186 – зарубежных. Стоит отметить превалирование иностранных источников, что не является нарушением структуры и обусловлено темой и общей направленностью работы. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками, 18 таблицами и оформлена с соблюдением всех требований к работам, направляемым в печать.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи научной работы, научная новизна, а также практическая значимость результатов исследования. В обзорных частях диссертационного исследования проведен полный анализ научных работ, посвященных данной

проблеме. Большая часть упомянутой литературы является современной, опубликованной в последние годы.

Первая глава (11-38 страница) посвящена обзору литературы, связанному с влиянием различных инфекций нижних отделов репродуктивного тракта на течение беременности в ранние сроки. По многочисленным публикациям разобраны современные методы диагностики данных состояний, а также протективная роль лактобациллярной флоры в отношении протекания гестационного процесса.

Вторая глава (39-52 страница) посвящена описанию клинического материала и методов обследования. Следует сказать, что исследование выполнено на большом числе наблюдений. В работе применены современные инструментальные и лабораторные методы, широко используемые в клинической практике и имеющие стандартные протоколы, а также методы, применяемые в научных целях. Для статистического анализа использованы адекватные задачам инструменты.

Третья глава (53-83 страница) описывает собственные результаты исследования, где наглядно показаны все полученные данные.

Четвертая глава (84-95 страница) посвящена обсуждению результатов исследования и их сопоставлению с данными мировой и отечественной литературы.

В заключении представлен анализ результатов по всем разделам диссертации, из которого логично и обоснованно вытекают выводы, соответствующие цели и задачам проведенного исследования. Достоверность выводов базируется на качественном планировании этапов исследования, адекватной обработке данных и использования статистических инструментов, соответствующих поставленным вопросам. Диссертация изложена литературным языком. Принципиальных замечаний по написанной работе нет.

Печатные работы автора

По материалам диссертации к настоящему моменту опубликовано 6 научных работ, среди которых публикации в высокоимпактируемых международных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: 28-м национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 05-08 апреля 2021 г); VI Междисциплинарном Саммите «Женское здоровье» (Москва, 23-25 мая 2022 г.).

Заключение

Диссертационная работа Шадровой Полины Андреевны «Влияние состояния вагинальной микробиоты на течение и исходы гестации» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством Доброхотовой Ю.Э., в которой на основании выполненных автором исследований обоснована необходимость комплексного подхода к обследованию беременных в ранние сроки с целью улучшения перинатальных исходов.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени согласно п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановления правительства Российской Федерации №33) от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018 г. и № 1539 от 11.09.2021 г), а ее автор Шадрова П.А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4 - акушерство и гинекология.

