

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертацию Игнатъевой Марии  
Анатольевны: «Метаболизм витамина D и его коррекция у беременных  
с вагинальными инфекциями», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук  
по специальностям: 14.01.01 – Акушерство и гинекология,  
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

### Актуальность темы исследования

Витамин D — витамин, образующийся при попадании ультрафиолетовых лучей на кожу. Данный витамин содержится лишь в ограниченном количестве продуктов. В результате метаболизма данного витамина в организме синтезируется физиологически активный D-гормон — кальцитриол. Рецепторы к D-гормону обнаружены во многих тканях, таких как кишечник, мышцы, клетки поджелудочной железы, предстательной железы и яичников, что объясняет разнообразие клинических проявлений дефицита витамина D. Достаточный уровень витамина D в сыворотке крови снижает риск присоединения большинства гестационных осложнений. При беременности дефицит витамина D увеличивает частоту случаев преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, бактериального вагиноза, также отмечаются негативные последствия для плода и новорожденных, наиболее частым из которых является задержка внутриутробного роста и снижение массы тела новорожденных. Так же доказано, что витамин D может играть определенную роль в профилактике и лечении сахарного диабета 1 и 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, гипертензии, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника и множества других заболеваний, в том числе гинекологических. Важным аспектом является влияние витамина D на процесс воспаления и противомикробный иммунитет, что открывает новые возможности для исследований. Изучена возможность применения витамина D для профилактики и лечения

туберкулеза и других инфекционных заболеваний – хронического ринита и риносинусита, гриппа, вирусного гепатита, ОРВИ. Таким образом, функции витамина D в организме заключаются не только в регуляции метаболизма кальция и поддержания структуры костной ткани.

Дефицит витамина D широко распространен в мире, в том числе среди беременных женщин. Высокая распространенность гиповитаминоза D среди беременных и доказанная взаимосвязь между гиповитаминозом D, наличием вагинальных инфекций и развитием акушерских осложнений явились предпосылками для настоящего исследования. В связи с этим, выбор темы диссертации Игнатъевой Марии Анатольевны обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Игнатъевой Марии Анатольевны, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимыми положения, заключения и выводы. Обследованы 97 беременных с вагинальными инфекциями и 23 здоровых беременных, наблюдавшихся и родоразрешенных в клинических подразделениях при ГБУЗ МО МОНИАГ.

Автором подробно изучены данные акушерского, экстрагенитального анамнезов, особенности течения беременности обследованных пациенток, проведен анализ клинических наблюдений и результатов лабораторных и инструментальных методов исследований, произведена оценка риска развития акушерских и перинатальных осложнений.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной системы Windows, программ Microsoft Word и Excel, методами непараметрической статистики при

помощи пакета оригинальных программ. Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

### **Научная новизна исследования**

Новизна данной работы в том, что впервые оценен статус витамина D у беременных Московской Области. Установлено, что у беременных с вагинальными инфекциями уровень 25-гидроксивитамина D ниже, чем у здоровых беременных, что оказывает негативное влияние на течение беременности и перинатальные исходы. Доказано, что комплексное назначение витамина D и интерферона  $\alpha$ -2b (виферона) беременным с вагинальными инфекциями нормализует уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ) и интерферонов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ), что приводит к снижению заболеваемости ОРИ во время беременности, уменьшению риска присоединения гестационных осложнений, способствует улучшению перинатальных исходов. Предложен алгоритм применения витамина D у беременных с вагинальными инфекциями.

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

Результаты диссертационной работы Игнатъевой Марии Анатольевны имеют значение для решения актуальных проблем в акушерстве и клинической иммунологии. Работа выполнена на современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику.

Сформулированные рекомендации изложены четко и помогут практикующему врачу придерживаться алгоритма применения витамина D у беременных с вагинальными инфекциями.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста. План построения диссертации традиционный: введение, 6 глав, выводы, практические рекомендации, список литературы. В работе включены таблицы и наглядный иллюстративный материал. Литературный обзор составлен на основании изучения 113 источников. Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов последних публикаций.

Автор описывает состояние проблемы дефицита витамина D на сегодняшний момент. Подробно освещает вопросы метаболизма витамина D и связи дефицита данного витамина с развитием ряда экстрагенитальных заболеваний, анализирует литературные данные о частоте осложнений беременности у данного контингента женщин. Также оценивается влияние исследуемого витамина на процесс воспаления и противоинфекционный иммунитет. Представленные литературные сведения являются свидетельством широкого кругозора автора в изучаемой теме.

Подробный анализ зарубежной и отечественной литературы позволил диссертанту обосновать цели и задачи исследования. Основная цель исследования – улучшение акушерских и перинатальных исходов у беременных с вагинальными инфекциями путем оптимизации диагностических и лечебных мероприятий по выявлению гиповитаминоза D и его медикаментозной коррекции, а также уточнения роли витамина D в формировании противоинфекционного иммунитета. Шесть задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывает сомнений.

Во 2 главе изложен клинический материал. Всего под наблюдением находилось 120 беременных с вагинальными инфекциями. Подробно описаны методы исследования, результаты сведены в несколько таблиц и диаграмм.

В 3 главе подробно изучена динамика уровней витамина D у обследованных беременных и взаимосвязь уровней исследуемого витамина с развитием гестационных осложнений. Продемонстрировано, что исходно у беременных с вагинальными инфекциями уровень витамина D снижен. Исследовано процентное соотношение женщин с различными уровнями витамина D, средние уровни 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови, а также их изменения в динамике. Следующий раздел 3 главы посвящен анализу течения беременности у обследованных пациенток и их связь со статусом витамина D. Продемонстрирована взаимосвязь нормальный уровень исследуемого витамина в сыворотке крови беременных с вагинальными инфекциями и снижением риска присоединения таких гестационных осложнений, как угроза прерывания беременности, ФПН и многоводие.

В следующем разделе оцениваются состояние плодов и новорожденных в зависимости от уровня витамина D и проведения его антенатальной коррекции у беременных. Анализ полученных данных демонстрирует взаимосвязь нормального уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у беременных с вагинальными инфекциями перед родоразрешением с удовлетворительным состоянием новорожденных. Далее исследуются клинико-лабораторные проведенные исследования. Проведен анализ результатов клинического анализа крови, исследования гормонов ФПК, показателей липидного и электролитного обмена, а также анализируются данные патологоанатомических исследований. Установлено, что прием препаратов витамина D, нормализует уровень лейкоцитов, не вызывает нарушений фосфорно-кальциевого обмена, состояния липидного спектра и гормональной функции ФПК. Результаты исследований главы 3 сведены в ряд таблиц и диаграмм. Представлено 2 клинических случая.

Раздел 4 посвящен исследованию концентрации про/противовоспалительных цитокинов у беременных с вагинальными инфекциями на фоне терапии препаратами витамина D и интерфероном  $\alpha$ -2b. Результаты исследования сведены в несколько таблиц. Анализ полученных данных продемонстрировал, что применение витамина D способствует повышению уровня исследуемых интерферонов в крови, ИФН- $\alpha$  – в меньшей степени, ИФН- $\gamma$  – в большей степени.

В главе 5 изучены аспекты течения беременности и динамики уровней сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов у беременных с вагинальными инфекциями. Установлено, что дополнительное назначение витамина D или его сочетание с интерфероном  $\alpha$ -2b (виферон) в комплексном лечении беременных с вагинальными инфекциями приводит к изменению концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, что клинически проявляется уменьшением частоты инфекционных осложнений.

Результаты проведенного исследования, полученные автором, позволяют оценить эффективность приема препаратов витамина D во время беременности, оценить его иммуномодулирующие свойства, дает возможность оптимизировать лекарственное воздействие на пациенток.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Выводы обоснованы, логически исходят из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Объем проведенного исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации.

В автореферате кратко, но четко изложены основные данные диссертационной работы, которые соответствуют содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 9 опубликованных работах, из которых 4 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Игнатьевой Марии Анатольевны на тему: «Метаболизм витамина D и его коррекция у беременных с вагинальными инфекциями» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства – улучшить акушерские и перинатальные исходы у беременных с вагинальными инфекциями путем оптимизации диагностических и лечебных мероприятий по выявлению гиповитаминоза D и его медикаментозной коррекции, а также уточнения роли витамина D в формировании противоинфекционного иммунитета. 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 и от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждение искомой степени по специальностям 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

**Официальный оппонент:**

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии  
Федерального государственного автономного высшего образования  
национальный исследовательский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук  
(специальность 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология)  
Акушерство и гинекология

Подпись д.м.н. [подпись]  
Ученый секретарь  
национального исследовательского университета  
университет имени Н.И. Пирогова  
здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук

117997, г. Москва  
ул. Островитяевская, д. 15  
Телефон: 8(495) 783-8000  
E-mail: uchso@yandex.ru

12.11.2017