

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Юлии Эдуардовны на диссертацию Тарасовой Анастасии Викторовны: «Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Инфекционно-воспалительные осложнения в послеродовом периоде продолжают оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства. Несмотря на постоянный поиск новых методов лечения и профилактики послеродовой инфекции в акушерстве и гинекологии, заболеваемость и смертность от этой причины до настоящего времени остаются высокими. Этому способствуют увеличение количества женщин с тяжелой соматической, инфекционной патологией; с беременностью, наступившей в результате использования высоких репродуктивных технологий; с гормональной и хирургической коррекцией истмико-цервикальной недостаточности и нередко возникающая иммунодепрессия вследствие длительного применения лекарственных препаратов. Гнойно-септические заболевания в послеродовом периоде в акушерстве следует считать важной клинической, организационной и социальной проблемой, так как они являются следствием не только эндогенных заболеваний женщин, но и результатом акушерских манипуляций.

Данные о распространенности осложнений послеродового периода достаточно разноречивы. Среди прямых причин акушерской смертности в течение многих лет основными остаются кровотечения, преэклампсия и

сепсис. От этих трех причин погибает около половины от числа умерших в сроке свыше 28 недель. В то же время считают, что именно эти три патологических состояния являются наиболее управляемыми и зависят от качества оказываемой медицинской помощи в родах.

Одной из наиболее распространенных форм гнойно-септических заболеваний является послеродовый метроэндометрит, на долю которого в структуре всех послеродовых заболеваний приходится до 40 %. После родов через естественные родовые пути его частота составляет 3-8 %, после оперативного родоразрешения достигает 10-20 %.

Подходы к профилактике гнойно-септических осложнений в акушерских стационарах, несмотря на ряд исследований по изучению эпидемиологии и предложенные мероприятия по повышению эффективности эпидемиологического надзора, до сих пор остаются до конца нерешенной, важной проблемой, имеющей большую социальную и экономическую значимость.

Диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний пuerперия, а именно: использование иммунологических, молекулярно-генетических, ультразвуковых методов с трехмерной энергетической доплерографией, гистероскопии, не всегда оказывается своевременной, так как она направлена на выявление уже развившегося метроэндометрита. Поэтому прогнозирование и ранняя диагностика гнойно-септических осложнений пuerперия обладают важным клиническим значением и остаются актуальными проблемами современного акушерства. В настоящее время предложен широкий спектр способов для диагностики послеродового эндометрита: определение уровней провоспалительных цитокинов в крови и лохиях, продукции активных форм кислорода нейтрофилами периферической крови, пресепсина, антимикробных пептидов, показателя детоксикационной активности альбумина и т.д. Однако до настоящего времени отсутствует системный подход к изучению данной патологии, отсутствуют четкие рекомендации по прогнозированию, профилактике, ранней диагностике этих

осложнений после родов.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, проведенные в данной области, необходимо продолжить поиск новых маркеров прогнозирования и ранней диагностики послеродового эндометрита, что приведет к оптимизации выбора тактики ведения и лечения пациенток. В связи с этим, выбор темы диссертации Тарасовой Анастасии Викторовны 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 Тарасовой Анастасии Викторовны, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимыми положениями, заключениями и выводами. Автором обследовано 138 женщин: 113 - с послеродовыми метрэндометритами (ПМЭ), развившимися после самопроизвольных родов и операции кесарева сечения и 25 здоровых женщин, не имевших в анамнезе гинекологических заболеваний, либо других хронических болезней, влияющих на состояние иммунного статуса. В зависимости от характера клинических проявлений основную группу больных автор разделил на 2 подгруппы: 1а - тяжелое течение ПМЭ (73 пациентки) и 1б - легкое течение ПМЭ (40 пациенток). К тяжелой форме ПМЭ были отнесены пациентки с несостоятельным швом на матке после операции кесарева сечения и развитием метротромбофлебита.

Автором подробно изучены данные акушерского, экстрагенитального анамнезов, особенности течения беременности у обследованных женщин, проведен анализ клинических наблюдений и результатов лабораторных, инструментальных методов исследований.

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

Результаты диссертационного исследования А.В. Тарасовой следует оценить как серьезный вклад в науку и практику.

Автором выделены факторы риска развития послеродовых метроэндометритов в современных условиях. Такие факторы как, генетическая предрасположенность, хронические воспалительные заболевания женских половых органов, железодефицитная анемия, экстренное абдоминальное родоразрешение, кровопотеря в третьем периоде родов, наличие условно-патогенной антибиотикорезистентной микрофлоры в полости матки являются ведущими в развитии пуэрперального метроэндометрита.

Одна из задач исследования заключается в изучении цитокинового профиля ФНО α и ИЛ-10 при различном клиническом течении послеродовых метроэндометритов. Кроме сывороточной концентрации цитокинов определены их генетические полиморфизмы при развитии пуэрперального метроэндометрита и при нормальном течении пуэрперия.

Диссертантом впервые была установлена генетическая предрасположенность к развитию послеродовых метроэндометритов у носителей генотипа -308A/A гена ФНО α .

Автором доказана взаимосвязь между количественным содержанием ФНО α и вариантами SNP (генотипы GG и GA) генов цитокинов ИЛ-10, ФНО α , что имеет значение в диагностике ПМЭ.

Диссертантом представлена зависимость гематологических параметров от вариантов SNP полиморфизма генов цитокинов. У родильниц с ПМЭ при генотипе AA гена ФНО α (G308A) статистически значимо снижены количество тромбоцитов и уровень СРБ ($p < 0,05$), установлены их пороговые значения, позволяющие повысить точность ранней диагностики ПМЭ.

Выявлены и описаны ранние ультразвуковые маркеры ПМЭ. Подтверждена их диагностическая значимость.

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

Результаты диссертационной работы Тарасовой Анастасии Викторовны имеют значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. Работа выполнена на современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику. Автором выполнено современное трудоемкое иммунологическое тестирование сыворотки крови и исследован аллельный полиморфизм генов цитокинов.

В результате диссертационного исследования было установлено, что ведущее место в этиологической структуре принадлежит условно-патогенным микроорганизмам: неферментирующим грамотрицательным палочкам (преимущественно *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), энтерококкам (преимущественно *Enterococcus faecalis*), стафилококкам (преимущественно *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*). Подробно изучена проблема антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности микроорганизмов, что несомненно имеет важное практическое значение.

Автором в комплекс обследования родильниц были включены дополнительные методики (цитокиновый профиль, коагулограмма), которые наряду со стандартными биохимическими, ультразвуковыми и бактериологическими исследованиями, позволяют оптимизировать оказание

медицинской помощи родильницам с послеродовыми метроэндометритами. Оценка состояния цитокинов (ИЛ-10 и ФНО α) в норме и при развитии ПМЭ наглядно демонстрирует иммунопатологические механизмы, характерные для воспалительного процесса. Проведены современные микробиологические, иммунологические, генетические исследования, что позволило автору сформулировать положения о диагностических значимых показателях и прогностических неблагоприятных признаках при послеродовых метроэндометритах.

Диссертант установил ранние (на 3 сутки после родов) ультразвуковые маркеры ПМЭ с чувствительностью метода 99,0%, а именно: расширение полости матки ($13,11 \pm 2,31$ мм) и увеличение объема матки ($585,78 \pm 23,62$ мм³).

Полученные автором данные позволяют разработать программу предикции и превенции послеродового метроэндометрита. Врачам амбулаторного и стационарного звеньев родовспоможения рекомендуется учитывать анамнестические факторы риска формирования ПМЭ и проводить этим пациенткам индивидуальную прегравидарную подготовку. При наступлении беременности у женщин группы высокого риска по развитию ПМЭ в качестве предикции необходимо определить генотип цитокинов ФНО α , ИЛ-10.

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

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому варианту и изложена на 124 страницах, состоит из введения и 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований), обсуждение результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 10 рисунками. Использованная литература включает 112 работ отечественных авторов и 67

источников зарубежных авторов.

Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов последних публикаций.

Введение изложено в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам.

Критический анализ 179 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования. Основная цель работы – совершенствование прогнозирования и ранней диагностики послеродовых метроэндометритов.

Пять задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость как было указано выше не вызывают сомнений.

Обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что Тарасова А.В. хорошо владеет изучаемой научной проблемой. Автор демонстрирует хорошую эрудицию, умение анализировать материал, выбрать главное направление. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Во 2 главе изложен клинический материал. Всего под наблюдением находилось 138 женщин с осложненным и физиологическим течением послеродового периода. Все родильницы были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – 113 больных с послеродовыми метроэндометритами, развившимися после самопроизвольных родов и операции кесарево сечения. 2 группу (группу сравнения) составили 25 здоровых родильниц, не имевших в анамнезе гинекологических заболеваний, либо других хронических болезней, влияющих на состояние иммунного статуса. Подробно описаны методы исследования, результаты сведены в несколько таблиц и диаграмм.

В 3 главе автор анализирует факторы риска и особенности клинической картины у 113 родильниц с послеродовыми метроэндометритами и у 25 здоровых женщин после родов. Несмотря на то, что клиническая картина

послеродовых воспалительных заболеваний матки хорошо известна, глава представляет практический интерес.

Автор показывает значимость факторов риска (экстрагенитальная и генитальная патология, особенности течения родов) на формирование послеродовых метроэндометритов. Подробно описана клиническая картина послеродовых метроэндометритов. Диссертантом представлены данные по микробному пейзажу лохий и состоянию антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности. Данные лабораторных, инструментальных и гистологических исследований у больных с послеродовыми метроэндометритами тщательно проанализированы.

В 4 главе диссертационной работы диссертант раскрывает результаты собственных исследований цитокинов. Представлены данные, присущие различным группам обследованных женщин.

Показано, что воспалительные послеродовые заболевания матки приводят к существенным иммунологическим изменениям, которые изучены в данной диссертационной работе.

Автор установил, что в группу женщин с прогнозируемым развитием ПМЭ следует отнести пациенток с экспрессией ФНО α на 4 сутки более 6,59 пг/мл и с экспрессией ИЛ-10 ниже 9,7 пг/мл. Вышеизложенное является резервом ранней диагностики ПМЭ, что безусловно заслуживает внимания практических врачей.

Согласно исследованиям, у здоровых женщин после родов относительно преобладает противовоспалительный цитокин и отношение ИЛ-10 к уровню ФНО α оказалось в 2,74 раза больше. При развитии метроэндометрита уровень ИЛ-10 был ниже, чем у здоровых, и отношение его к ФНО α уменьшилось до 1,24. При легкой форме ПМЭ содержание данного цитокина ИЛ-10 уменьшалось по сравнению со здоровыми почти на 50%. При тяжелых формах ПМЭ автор показывает и объясняет преобладание противовоспалительного цитокина над провоспалительным, что представляет научный и практический интерес.

Диссертантом установлено, что пациентки с носительством аллельного гена А ФНО α относятся к группе высокого риска по развитию послеродовых метростенометритов. Гомозиготный генотип АА гена ФНО α (G308A) определен только у больных с ПМЭ, что должно быть учтено врачами женских консультаций на этапе предгравидарной подготовки в группах женщин высокого риска формирования гнойно-септических осложнений.

Автором подчеркнуто, что в случаях тяжелого течения ПМЭ установлена положительная коррелятивная связь между ФНО α и С-реактивным белком, между ФНО α и лейкоцитозом, между ФНО α и содержанием билирубина, креатинина, между уровнем ИЛ -10 и С-реактивного белка, между уровнем ИЛ -10 и содержанием фибриногена – отрицательная.

Заслуживает высокой оценки исследование показателей крови и их корреляция с аллельным полиморфизмом генов цитокинов ФНО α и ИЛ -10. Полученные данные позволяют по-новому взглянуть на общеклинические, биохимические показатели крови у больных с ПМЭ, а также возможность индивидуальной оценки этих показателей.

Аллельный полиморфизм генов цитокинов ФНО α и ИЛ -10 может быть использован для индивидуальной предикции развития ПМЭ у женщин с факторами риска, что также имеет не только научную, но и практическую значимость.

Глава прекрасно иллюстрирована рисунками и таблицами, что облегчает восприятие материала.

В разделе «Обсуждение» автор анализирует полученные результаты, сопоставляет результаты собственных исследований с исследованиями других авторов, оценивает наиболее важные данные полученного фактического материала.

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.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК России, и 3 - в научных журналах единой базы данных Scopus, получено рационализаторское предложение на тему «Ступенчатая терапия ципрофлоксацином и метронидазолом у больных с сочетанными инфекционно-воспалительными заболеваниями матки и венозной системы таза в послеродовом периоде».

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Оцениваю диссертацию положительно. Однако в процессе ознакомления с исследованием возник следующий вопрос:

1. Какие рекомендации вы можете дать врачам акушерам-гинекологам женских консультаций и родильных домов по практическому использованию цитокинов и полиморфизмов их генов в диагностике послеродовых метроэндометритов?

Заключение

Диссертационное исследование Тарасовой Анастасии Викторовны на тему: «Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства –

усовершенствование прогнозирования и ранней диагностики послеродовых метрэндомиетритов. 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:

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Министра здравоохранения Российской Федерации», доктор медицинских наук, профессор (специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология)

овна

Подпись д.м.н. проф. Ю.Э. Давыдова
Ученый секретарь ФГАОУ ВНИИ
национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
здравоохранения Российской Федерации
кандидат медицинских наук

овна

117997, Москва,
ул. Островитянова, д. 1
Телефон: 8(495)434-84-64
E-mail: ruchsovet@rsmu.ru

19.04.2023г.