

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 Министерства Здравоохранения России Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертацию Тарасовой Анастасии Викторовны: «Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроррагий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Одним из актуальных вопросов современного акушерства являются послеродовые гнойно-септические осложнения. Несмотря на постоянный поиск новых методов лечения и профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве и гинекологии, заболеваемость и смертность при них до настоящего времени остаются высокими. Этому способствуют: увеличение количества женщин с тяжелой соматической, инфекционной патологией; с беременностью, наступившей в результате использования высоко-репродуктивных технологий; с гормональной и хирургической коррекцией истмико-цервикальной недостаточности; значительное увеличение процента абдоминального родоразрешения и возникающая нередко 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 смерти в течение многих лет основными остаются кровотечения, гестоз и сепсис. От этих трех причин погибает около половины от числа умерших в сроке свыше 28 недель и более трети от всех умерших (37,3 %). 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 послеродовой эндометрит, 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 — 10—20 %.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний: использование иммунологических и молекулярно-генетических методов, ультразвуковых методов с трехмерной эхографией и трехмерной энергетической доплерографией, гистероскопии, которые, как правило, направлены на выявление уже развившегося процесса, осложнения пуэрперия остаются значимой и актуальной проблемой современного акушерства. Между тем, прогнозирование гнойно-септических осложнений пуэрперия (наряду с ранней диагностикой) обладает важным клиническим значением. В настоящее время предложен широкий спектр способов для прогнозирования послеродового эндометрита: определение уровня провоспалительных цитокинов в крови и лохиях, определение продукции активных форм кислорода нейтрофилами периферической крови.

Подходы к профилактике ГСО в акушерских стационарах, несмотря на ряд исследований по изучению эпидемиологии и предложенные мероприятия по повышению эффективности эпидемиологического надзора, до сих пор остаются до конца не решенной, актуальной проблемой, имеющей большую социальную и экономическую значимость. Именно в этих учреждениях регистрируют наиболее высокий уровень заболеваемости ГСО и летальности от них

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, проведенные в данной области, необходимо продолжить поиск новых маркеров прогнозирования и диагностики послеродового эндометрита, а также пересмотреть ценность уже используемых, 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 положения, заключения и выводы. Обследовано 138 женщин: 113 - с послеродовыми метрэндомиотритами, развившимися после самопроизвольных родов и операции кесарево 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 мы разделили на 2 подгруппы: 1а - тяжелое течение ПМЭ (73 пациентки) и 1б - легкое течение ПМЭ (40 пациенток). К тяжелой форме ПМЭ мы относили больных с несостоятельным швом на матке после операции кесарево сечения и развитием метротромбофлебита.

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

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

Автором выделены факторы риска развития послеродовых метрэндомиотриотов в современных условиях. Такие факторы как, генетическая предрасположенность,

хронические воспалительные заболевания женских половых органов, железодефицитная анемия, абдоминальное родоразрешение, наличие условно-патогенной антибиотикорезистентной микрофлоры в полости матки являются ведущими в развитии пуэрперального метроэндометрита.

Научная новизна данного исследования заключается в изучении цитокинового профиля ФНО α и ИЛ-10 при различном клиническом течении послеродовых метроэндометритов. Кроме сывороточной концентрации цитокинов исследованы их генетические полиморфизмы при развитии метроэндометрита в послеродовом периоде матки и нормальном течении пуэрперия.

Тарасовой А.В. была установлена генетическая предрасположенность к развитию послеродовых метроэндометритов у носителей генотипа -308A/A гена ФНО α и более низкая экспрессия у них цитокина ИЛ-10.

Автором впервые выявлена взаимосвязь между аллельным полиморфизмом цитокинов ФНО α и ИЛ-10 и их концентрацией в сыворотке крови. Различные уровни ФНО α у здоровых родильниц и у пациенток с ПМЭ при исследовании полиморфизма гена ИЛ-10 выявлены только у носителей аллеля G (генотипы GG и GA (ИЛ-10 G1082A)). У носительниц генотипа AA гена ИЛ-10 G1082A различий по содержанию ФНО α между обследованными не выявлено. У гомозигот GG и AA гена ИЛ-10 (G1082A) автор отметила самые высокие уровни цитокина ИЛ-10 у всех родильниц, как в основной группе, так и в группе сравнения. Среди гетерозигот GA гена ИЛ-10 (G1082A) отмечено преобладание концентрации ИЛ-10 в группе женщин с послеродовым метроэндометритом по сравнению со здоровыми родильницами.

Заслуживают высокой оценки исследования корреляционных связей между уровнями основных метаболитов сыворотки крови и распределением аллелей генов ИЛ-10 (G1082A) и ФНО α (G308A).

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 исследован аллельный полиморфизм генов цитокинов.

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

В результате диссертационного исследования было установлено, что ведущее место в этиологической структуре принадлежит условно-патогенным микроорганизмам: неферментирующим грамотрицательным палочкам (преимущественно *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*), энтерококкам (преимущественно *Enterococcus faecalis*), стафилококкам (преимущественно *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*). Подробно изучена проблема антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности микроорганизмов, что несомненно имеет важное практическое значение. В комплекс обследования были включены дополнительные критерии (цитокиновый профиль, коагулограмма) наряду со стандартными биохимическими, ультразвуковыми и бактериологическими исследованиями, это позволит оптимизировать оказание медицинской помощи родильницам с послеродовыми метроэндометритами. Автором показана взаимосвязь между аллельным полиморфизмом исследованных генов и общеклиническими, биохимическими показателями крови, что безусловно имеет практическое значение.

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

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому варианту и изложена на 127 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 – улучшение женского репродуктивного здоровья путем совершенствования диагностики послеродовых метрозэндометритов на основании определения количественного содержания цитокинов ИЛ-10 (интерлейкин-10), ФНО α (фактор некроза опухоли) и SNP полиморфизма их генов

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 метрозэндометритами, 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 послеродовых метрозэндометритов у 113 родильниц 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 представляют практический интерес.

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.

У здоровых женщин после родов относительно преобладал 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 преобладание противовоспалительного цитокина над провоспалительным, что представляет научный и практический интерес.

Автором подчеркнута, что в случаях тяжелого течения ПМЭ есть положительная коррелятивная связь между уровнем ИЛ -10 и С - реактивного белка и лейкоцитозом, а с содержанием фибриногена – отрицательная. Между содержанием ФНО α и СРБ диссертантом выявлена положительная корреляционная связь, а также между ФНО α и лейкоцитозом содержанием билирубина, креатинина, АСТВ, МНО крови.

Заслуживает высокой оценки исследование метаболитов 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 может быть использован для

Аллельный полиморфизм генов цитокинов 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 – улучшение диагностики послеродовых метроэндометритов. 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 учреждения
высшего образования «Российский