

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Маркеловой Елены Владимировны на диссертацию Игнатьевой Марии Анатольевны на тему: «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

В настоящее время доказано, что имеется тесная взаимосвязь иммунной системы с репродуктивной функцией организма. Наиболее интересны исследования воздействия витамина D на процесс воспаления и противоинфекционный иммунитет, что обусловлено его иммуномодулирующими эффектами. Витамин D регулирует уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферона) при бактериальной инфекции. Фундаментальные исследования свойств витамина D подтверждаются в клинике, например, при лечении туберкулеза, поскольку дефицит витамина D угнетает противотуберкулезный иммунитет. Доказано, что витамин D может применяться для профилактики и лечения хронического ринита, риносинусита, гриппа и вирусного гепатита. Роль витамина D не ограничивается регуляцией метаболизма кальция, витамин D – универсален. Его активный метаболит 1,25-дигидроксивитамин D выполняет функцию гормона и регулирует ряд физиологических процессов. Этим объясняется тканевая специфика, многообразие плеiotропных эффектов витамина D и новые возможности для клинического применения данного витамина и его аналогов.

Дефицит витамина D широко распространен в мире, около 1 млрд человек страдают гиповитаминозом D. До 70% представителей европейской популяции имеют субоптимальные уровни витамина D - от недостаточности до тяжелого дефицита. Среди беременных также высока распространенность гиповитаминоза D.

Ряд исследований доказал иммуномодулирующий эффект витамина D и наличие целого ряда заболеваний, в частности, при беременности дефицит витамина D увеличивает частоту случаев преэклампсии, гестационного



сахарного диабета, преждевременных родов, бактериального вагиноза. В этот ряд следует отнести и негативные последствия для плодов и новорожденных.

Актуальность исследования обусловлена недостаточной эффективностью антибактериальной терапии у беременных, возможностью назначения ограниченного спектра антибактериальных средств, разрешенных к применению, антибиотикорезистентностью и частыми рецидивами инфекции на фоне антибактериальной терапии. Учитывая высокую распространенностью вагинальных инфекций и гиповитаминоза D среди беременных, а также их взаимосвязи, применение препаратов данного витамина позволит снизить медикаментозную нагрузку при лечении вагинальных инфекций у беременных.

В связи с этим, выбор темы диссертации Игнатъевой Марии Анатольевны обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленная автором цель – 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 противoinфекционного иммунитета – отражает суть работы. Четко сформулированные задачи определяют дизайн и алгоритм выполнения исследования. Теория, методология и методы исследования Игнатъевой М.А. базируются на известных проверяемых фактах, в работе использовано достаточное количество современной литературы.

Работа имеет важное значение для решения актуальной медико-социальной задачи – улучшение перинатальных исходов у беременных с вагинальными инфекциями.

Автором проведен подробный анализ данных акушерского, экстрагенитального анамнезов, особенности течения беременности обследованных пациенток, характер присоединившихся гестационных



осложнений, изучены параметры интерферонового статуса и цитокинового профиля обследованных беременных, произведена оценка течения воспалительного процесса, развития акушерских и перинатальных осложнений.

Диссертационная работа Игнатъевой М.А. выполнена на достаточном по объему и ценном материале.

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

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты, полученные в диссертационной работе Игнатъевой М.А., а также выводы и рекомендации, сформулированные автором, обладают необходимой степенью достоверности и научной новизны.

В работе проведено обследование 97 беременных с вагинальными инфекциями и 23 здоровых беременных. На таком количестве пациенток возможно получение статистически достоверных результатов. Диссертантом представлены результаты комплексного обследования пациенток с использованием современных, безопасных методов исследования, достаточным объемом материала, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение, выводы и рекомендации. Полученные в ходе исследования данные представляют большой научный интерес. Вклад автора в работу достаточен.

В основу математической обработки материала положены как параметрические, так и непараметрические методы прикладной математической статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы. Таким образом, результаты проведенного исследования, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются научно-обоснованными. Выводы исследования подтверждают цель,



согласуются с задачами и кратко характеризуют результаты работы.

Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, адекватной методологической платформой, взаимосвязанностью выводов и поставленных задач.

Результаты диссертационного исследования Игнатъевой Марии Анатольевны можно оценить, как достаточный вклад в научную и практическую работу акушерских и гинекологических учреждений.

### **Научная новизна исследования**

На основании проведенных клинико-лабораторных исследований у проживающих в Московской области беременных с вагинальными инфекциями определены уровни витамина D. Применение научного подхода, сочетающего иммунологические и клинические исследования позволило автору выявить новые закономерности иммунных механизмов патогенеза вагинальных инфекций у беременных, определить патогенетическую роль недостаточности витамина D в их развитии и обосновать комплексную терапию. Установлено, что совместное назначение витамина D беременным с вагинальными инфекциями в комбинации с интерфероном  $\alpha$ -2b (виферон) приводит к нормализации уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ) и интерферонов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ), снижает заболеваемость острыми респираторными инфекциями во время беременности, а так же оказывает влияние на течение воспалительного процесса, снижая частоту многоводия и восходящей амниотической инфекции.

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

Практическая значимость проведенной работы Игнатъевой Марии Анатольевны несомненная и заключается в том, что на основании данных, полученных при клинических, лабораторных и инструментальных методах исследования, автором оптимизирована тактика ведения беременных с вагинальными инфекциями, разработаны показания к применения препаратов витамина D совместно с интерфероном  $\alpha$ -2b (вифероном). На основании проведенного исследования раз-



работан алгоритм применения витамина D у беременных с вагинальными инфекциями. Разработанные практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному типу. Она изложена на 127 страницах компьютерного текста, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. В список литературы включено 113 источников, из них 37 отечественных и 76 зарубежных. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 16 рисунками, которые логично дополняют ее.

Во введении раскрыты актуальность темы исследования, определены цель и задачи, сформулированы основные положения, обладающие научной новизной и выносимые на защиту, охарактеризована методология диссертационной работы.

Цель исследования сформулирована четко и ясно, отражает название диссертационной работа: 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 противoinфекционного иммунитета.

Обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). Автор демонстрирует умение анализировать материал, освещая проблему дефицита витамина D при экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях. Приводятся литературные данные из зарубежных и отечественных источников о частоте осложнений беременности у женщин с низким уровнем исследуемого витамина. Оценивается влияние гиповитаминоза D на процесс воспаления. Представленные литературные сведения являются свидетельством широкого кругозора автора в изучаемой теме.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования. Для решения поставленных задач изучены и проанализированы 97 историй родов беременных с вагинальными инфекциями и 23 истории родов здоровых беременных. В I груп-



пе (41 пациентка) были назначены препараты витамина D в дозировках, соответствующих статусу витамина D, на весь период беременности. Во II группе (56 пациенток) данные препараты не применялись. Обе группы были разделены на подгруппы: Ia (n=29), Ib (n=12), IIa (n=43) и IIб (n=13). В подгруппах Ib и IIб применялся интерферон  $\alpha$ -2b (виферон), данный препарат назначался по показаниям, преимущественно пациенткам с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. В группу сравнения вошли 23 беременные без вагинальных инфекций. Всем беременным проводилось исследование уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови, интерферонового статуса (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) и цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) на этапе 3-х визитов. Также исследовалась концентрация 25-гидроксивитамина D в пуповинной крови. Следует отметить продуманность дизайна, обоснованность методологии и адекватность выбранных методов исследования. Методы обследования, примененные при выполнении работы современны и значимы.

В 3 главе проводится анализ уровней 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови обследованных пациенток и течения настоящей беременности и родов. При анализе данных диссертантом выявлено, что у беременных с вагинальными инфекциями при сопоставлении с группой сравнения, уровень исследуемого витамина был снижен. Это оказывало негативное влияние на течение беременности и перинатальные исходы. Произведена оценка всех доступных данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Доказано, что прием препаратов витамина D не вызывает нарушений фосфорно-кальциевого обмена, состояния липидного спектра и гормональной функции ФПК.

В главе 4 подробно анализируется взаимосвязь приема препаратов витамина D с динамикой интерферонового статуса и цитокинового профиля. Диссертант делает акцент на противоинфекционные и иммуномодулирующие эффекты препаратов витамина D, которые усиливаются при совместном назначении витамина D с интерфероном  $\alpha$ -2b (виферона).

Раздел 5 посвящен исследованию роли витамина D в процессе воспаления и его влиянию на клинические проявления инфекционного процесса у беременных



с вагинальными инфекциями. На основании подробного анализа гестационных осложнений, непосредственно связанных с развитием инфекции бактериальной или вирусной этиологии у беременной, плода и новорожденного, выявлено, что дополнительное назначение витамина D или его сочетание с интерферон  $\alpha$ -2b (виферон) в комплексном лечении беременных с вагинальными инфекциями имеет преимущество по сравнению с базисной терапией.

Глава 6 «Заключение», написана лаконично, с интересом читается, свидетельствует о глубоких знаниях диссертанта. Результаты проведенного исследования, полученные автором, позволяют оценить иммуномодулирующие свойства витамина D, дает возможность оптимизировать лекарственное воздействие на пациенток. Выводы и практические рекомендации отвечают на поставленные задачи, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Объем исследований достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Полученные результаты диссертационного исследования соответствует поставленным целям и задачам исследования.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Выполненная Игнатъевой Марией Анатольевной диссертационная работа не вызывает каких-либо принципиальных замечаний по своему содержанию или оформлению. Однако, в процессе ознакомления с диссертационным исследованием возникли следующие вопросы: 1. Чем обусловлено исследование указанного в работе спектра цитокинов? 2. Изучались ли ранее взаимодействие витамина D с другими иммуотропными препаратами? 3. Уточните, что по вашим данным выявили – синергизм или антагонизм между витамином D и иммуотропным препаратом у беременных с инфекционной патологией? И чем вы это можете подтвердить?

Таким образом, диссертационная работа Игнатъевой 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 противои инфекционного иммунитета, что имеет научно-практическое значение для акушерства и гинекологии и соответствует 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 присуждения искомой степени по специальностям 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

**Официальный оппонент:**

заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, пр (специальность 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология)

Ивановна

Подпись д.м.н. профессора Е.И. Ивановой  
ученый секретарь ученого совета  
ВО «ТГМУ» Минздрава России  
доктор медицинских наук, пр

Викторовна

690002, Россия, Приморский край,  
г. Владивосток, пр-т Острякова, 2  
Тел.: 8(423) 245-07-00,  
Эл. почта: [markev2010@mail.ru](mailto:markev2010@mail.ru)  
Сайт: [www.tgmu.ru](http://www.tgmu.ru)  
« 07 » ноября 2019