

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Федоровой Татьяны Анатольевны на диссертационную работу
Тарасовой Анастасии Викторовны
на тему «Клинико-диагностические аспекты послеродовых
метроэндометритов», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.4. Акушерство и гинекология**

Актуальность темы исследования

Представленная диссертационная работа Тарасовой А.В. посвящена одной из актуальных проблем современного акушерства: ранней диагностике и профилактике послеродового метроэндометрита (ПМЭ). Послеродовый метроэндометрит является одной из наиболее распространенных форм бактериальной инфекции в акушерстве и на его долю приходится более 40% всех послеродовых инфекций, особенно высока его частота у родильниц после оперативного родоразрешения. Многие современные аспекты ранней диагностики и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний пuerперального периода остаются до конца не разработанными, требуют подтверждения эффективности методов и их внедрения в практическое здравоохранение, что также обуславливает актуальность данной проблема в акушерстве.

Важным фактором, определяющим значение этой проблемы в настоящее время, также является увеличение числа операций кесарева сечения и связанных с ней инфекционных осложнений. Подавляющее большинство гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде приходится на женщин, родоразрешенных абдоминальным путем. Эндометрит после кесарева сечения встречается в 6-10 раз чаще, чем после самопроизвольных родов. Частота его после кесарева сечения составляет свыше 10-20%. В свою очередь, послеродовый метроэндометрит может стать причиной акушерского сепсиса, септического шока и материнской смертности.

Опубликованные результаты исследований в отношении факторов риска послеродового метроэндометрита не позволяют сделать окончательное заключение об их вкладе в развитии данной патологии, что подтверждает необходимость дальнейших изысканий в данном направлении.

Важным направлением в решении проблемы послеродового метроэндометрита является его ранняя диагностика на основе разработки и внедрения новых высокоинформативных методов. Поиск эффективных прогностических биомаркеров развития послеродовой инфекции позволит усовершенствовать подходы к лечению этой патологии. Все вышеизложенное обуславливает важность научного поиска диагностических и клинических критериев развития послеродовых воспалительных заболеваний матки.

Таким образом, с учетом медицинской и социальной значимости решаемой проблемы, работа Тарасовой Анастасии Викторовны является актуальной и своевременной в научном плане и для практического здравоохранения.

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

В представленной диссертационной работе проанализирован большой клинический материал, представлена доказательная база, полученная на основании проведенных клинических, лабораторных и специальных методов исследования. Диссертационная работа Тарасовой А.В. полностью отвечает требованиям по специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология». Результаты исследования получены на обширной выборке рожениц с метроэндометритом с использованием современных методов статистической обработки. Обследовано 138 женщин: 113 - с послеродовыми метроэндометритами и 25 женщин составили группу сравнения. Заслуживает внимания проведение диссертантом исследования цитокинового профиля сыворотки крови и аллельного полиморфизма генов цитокинов у женщин с метроэндометритом. Автором использованы медико-статистические,

общеклинические, иммуно-генетические, гистологические методы исследования. Поставленная автором цель достигнута. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Тарасовой А.В. обусловлена адекватной программой исследования, современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение, выводы. Выводы и практические рекомендации даны в соответствии с поставленными задачами, отражают суть проведенного научного исследования, соответствуют принципам персонализированной медицины. Их достоверность не вызывает сомнений, и они имеют большое теоретическое и практическое значение. Получены новые научные данные, свидетельствующие о высокой информативности разработанных методов прогнозирования и ранней диагностики послеродовых метроэндометритов.

Достаточный объем клинического материала и методически правильный подход к планированию и выполнению исследования, выбору методов исследования и статистического анализа материалов свидетельствуют о достоверности результатов, научной обоснованности выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Результаты диссертационного исследования Тарасовой А.В. представляют собой серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии.

В диссертации разработана новая научная идея, обогащающая современную концепцию прогнозирования и ранней диагностики ПМЭ.

Автором досконально изучены факторы риска развития послеродовых метроэндометритов в современных условиях. Это хронические воспалительные заболевания женских половых органов, железодфицитная анемия, абдоминальное родоразрешение, наличие условно-патогенной антибиотикорезистентной микрофлоры в полости матки, генетическая

предрасположенность. Во время настоящей беременности и в родах факторами риска развития ПМЭ являются перенесенные ОРВИ, многоводие, маловодие, угроза прерывания беременности, запоздалые роды, кровопотеря в третьем периоде родов более 0,5% от массы тела, экстренное кесарево сечение.

Установлена генетическая предрасположенность к развитию послеродовых воспалительных заболеваний матки у носителей генотипа – 308A/A гена ФНО α .

Подтверждена значимость генетических предикторов развития ПМЭ. Впервые изучено и показано соотношение экспрессии провоспалительных (ФНО α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в зависимости от тяжести клинического течения ПМЭ. У здоровых женщин после родов относительно преобладает противовоспалительный цитокин. При легком течении ПМЭ отмечается преобладание ФНО α над ИЛ-10, в то время как тяжелое течение ПМЭ характеризовалось увеличением соотношения ИЛ-10/ФНО α .

Выявлена зависимость гематологических параметров от вариантов SNP полиморфизма генов цитокинов. У рожениц с ПМЭ при генотипе AA гена ФНО α (G308A) статистически значимо снижены количество тромбоцитов и уровень С-реактивный белок (СРБ), установлены их пороговые значения, позволяющие повысить точность ранней диагностики ПМЭ.

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.

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

Полученные результаты вносят существенный вклад в понимание механизмов развития послеродовых метроэндометритов и интерпретацию их клинической картины.

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

В данной диссертационной работе на основании проведенных исследований доказана связь между тяжестью течения ПМЭ и уровнями цитокинов в крови (ФНО α и ИЛ-10), а также полиморфизмом их генов. Эти исследования дают возможность пересмотреть традиционные взгляды на клиническое течение послеродовых метроэндометритов. Генетическая предрасположенность к экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов закладывает закономерности формирования клинического варианта развития послеродового метроэндометрита.

Предложенные дополнительные диагностические критерии, как отношение уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 к провоспалительному цитокину ФНО α , позволяют своевременно прогнозировать нарастание тяжести патологии, что позволит снизить число осложненных форм послеродовых метроэндометритов.

Автором на основании проведенного диссертационного исследования раскрыты этиологические аспекты развития пурперальных метроэндометритов. 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*). Представленные данные подтвердили наличие аэробно-анаэробных ассоциаций микробной флоры. Автором проведено тщательное исследование и чувствительности микроорганизмов с целью выбора оптимальных схем терапии, что, безусловно, может служить основой для проведения этиопатогенетического лечения. Включение в комплекс обследования родильниц дополнительных диагностических критериев (цитокиновый профиль, коагулограмма) наряду со стандартными биохимическими, ультразвуковыми и бактериологическими исследованиями

позволит оптимизировать оказание медицинской помощи родильницам с послеродовыми метрэндометритами.

С целью ранней диагностики послеродовых метрэндометритов в группах высокого риска реализации послеродовой инфекции матки автор рекомендует определять содержание цитокинов: ФНО α , ИЛ-10, а также наиболее значимых биохимических показателей (фибриногена, С-реактивного белка, креатинина, билирубина, АЧТВ, МНО). У родильниц с ПМЭ при генотипе AA гена ФНО α (G308A) статистически значимо повышены уровни мочевины, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и снижено количество тромбоцитов и СРБ. При полиморфизме гена ИЛ-10 (G1082A) у родильниц с ПМЭ при различных генотипах, особенно у гомозигот AA и GG, статистически значимо меняется содержание тромбоцитов, креатинина, щелочной фосфатазы. При генотипе AA ИЛ-10 (G1082A) отмечены низкие уровни креатинина, СРБ, высокие – тромбоцитов по сравнению с другими генотипами, а при генотипе GG ИЛ-10 (G1082A) продукция креатинина повышается в 1,5 раза, СРБ в 3,0 раза, количество щелочной фосфатазы снижается.

Врачам амбулаторного и стационарного звеньев родовспоможения рекомендуется учитывать анамнестические факторы риска формирования ПМЭ и проводить этим пациенткам индивидуальную прегравидарную подготовку (эрадикация возбудителей ИППП, адекватное лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, санация хронических очагов инфекции).

Результаты настоящего исследования могут быть использованы в образовательном процессе студентов и ординаторов медицинских ВУЗов, при профессиональном повышении квалификации врачей акушеров-гинекологов.

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.

Введение написано в соответствии с современными требованиями. Автор убедительно сформулировал актуальность исследования, цель и задачи работы, указаны основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы. Поставленные задачи соответствуют цели исследования и позволили ее полностью реализовать.

Первая глава диссертационной работы «**Обзор литературы**» содержит разносторонний информационный блок, включающий сведения, характеризующие современное состояние данного вопроса на основании литературных обзоров и оригинальных исследований. Глава изложена хорошим литературным языком, читается с большим интересом. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что Тарасова А.В. хорошо владеет изучаемой научной проблемой

Материалы и методы исследования представлены во **второй** главе диссертации. Следует подчеркнуть, что методы исследования адекватно отвечают поставленным цели и задачам. Подробно представлена характеристика 138 родильниц, методов исследования.

В **третьей** главе «**Факторы риска и особенности клинической картины послеродового метроэндометрита**» автор анализирует факторы риска и особенности клинической картины послеродовых метроэндометритов у 113 родильниц. Данная глава дает представление о социальных характеристиках и особенностях анамнеза обследованных женщин и представляет практический интерес. При анализе экстрагенитальной патологии автор обращает внимание на высокую частоту у больных с послеродовыми метроэндометритами частых респираторных вирусных инфекций (56,63%), нарушений жирового обмена (61,06%),

варикозной болезни вен нижних конечностей (33,62%) по сравнению со здоровыми роженицами. У рожениц с послеродовыми метроэндометритами выявлена большая частота экстренных операций кесарева сечения (31,85%), по сравнению с женщинами у которых пуэрперий протекал без осложнений. Подробно описана структура показаний к абдоминальному родоразрешению, особенности течения самопроизвольных родов и послеродового периода. В данной главе автор тщательно анализирует клиническую картину пуэрперального метроэндометрита, гемограммы, данные биохимического исследования крови. Заслуживает внимания оценка ультразвукового исследования состояния послеродовой матки, приведены параметры размеров, объема матки и характера ее содержимого. Диссертант также представлен подробный анализ гистологического исследования последов, их характеристику и сравнение с последами от здоровых рожениц. Значимым в данной главе является собственный авторский анализ микробной флоры, выделенной из полости матки рожениц с метроэндометритами, а также антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность этой флоры. В целом глава читается легко и представляет практический интерес.

В четвертой главе «Молекулярно-генетические маркеры развития послеродовых метроэндометритов» диссертационной работы диссертант раскрывает результаты собственных исследований цитокинов и полиморфизма их генов. Автор убедительно показывает, что послеродовые заболевания матки воспалительного генеза сопровождаются иммунологическими сдвигами.

Автор определил, 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. Пациентки с носительством аллельного гена А ФНО α относятся к группе высокого риска по развитию послеродовых метроэндометритов. Вышеизложенное является резервом ранней диагностики ПМЭ.

Диссертант описывает изменение соотношения цитокинов у здоровых женщин и у женщин с послеродовыми метроэндометритами. Тарасова А.В. подчеркивает, что у здоровых родильниц после родов преобладал противовоспалительный цитокин (ИЛ-10) и его отношение ИЛ-10 к уровню провоспалительного цитокина (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. Автор показывает преобладание противовоспалительного цитокина над провоспалительным при тяжелых формах послеродовых метроэндометритов, что представляет научный и практический интерес. Эти данные подкреплены и продемонстрированы клиническими примерами. Автор описывает коррелятивные связи между цитокинами и показателями крови в зависимости от тяжести клинического течения. Например, при тяжелом течении послеродового метроэндометрита между содержанием ФНО α и лейкоцитозом, содержанием билирубина, креатинина, АЧТВ, МНО крови диссертантом выявлена положительная корреляционная связь.

Заслуживает высокой оценки исследование аллельного полиморфизма цитокинов ФНО α и ИЛ -10 и их корреляция с метаболитами крови. Безусловно, эти данные позволяют оценить рутинные биохимические тесты с других позиций, комплексно и в зависимости от генетической предрасположенности. Важно подчеркнуть, что проведенные генетические исследования имеют большое практическое значение, так как они могут быть проведены один раз в жизни в любом возрастном периоде. Аллельный полиморфизм генов цитокинов может быть использован для индивидуального прогноза развития послеродового метроэндометрита у женщин с факторами риска, а также для прогноза течения данного заболевания. Глава прекрасно иллюстрирована рисунками и таблицами, что облегчает восприятие материала.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор с критических позиций представляет анализ полученных результатов,

обсуждая и сравнивая с данными других исследователей. Используются самые последние данные отечественной и зарубежной литературы. Глава читается с большим интересом, написана хорошим литературным языком. Диссертация представляется как единое целое, решающее важную научно-практическую задачу.

Выводы и практические рекомендации основаны на результатах проведенного автором исследования. Они обоснованы, логичны и отражают поставленные задачи. 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».

Полученные автором результаты могут быть использованы в практической деятельности и в образовательном процессе. Библиографический указатель составлен с учётом современных требований, достаточен по объёму. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к работе нет. Возникшие ранее замечания были исчерпаны в ходе обсуждения, не уменьшают ее научно-практической значимости, достоверности полученных результатов. Оцениваю диссертацию положительно. Однако в процессе ознакомления с исследованием возник следующий вопрос:

1. Были ли у ваших пациенток тромботические осложнения? Через какое время после кесарева сечения вы начинали профилактику ВТЭО?

Заключение.

Диссертационная работа Тарасовой Анастасии Викторовны на тему: «Клинико-диагностические аспекты послеродовых

метроэндометритов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важных задач по улучшению 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:

д.м.н., профессор,
заместитель директора института анемии
реаниматологии и трансфузиологии,
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулако
(специальность 3.1.4. Акушерство и г

Подпись д.м.н., профессора Т.А. Фед
Ученый секретарь:
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулако
к.м.н., доцент

Федеральное государственное бис
медицинский исследовательский
перинатологии имени академи
здравоохранения Российской Федера
117997, г. Москва, ул. Академика Ог
Тел. +7 (495)531-44-44
Сайт организации: <https://www.ncagf>
E-mail: secretariat@oparina4.ru
E-mail оппонента: t_fyodorova@opar

19.04.2023г.