

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Тараковой Анастасии Викторовны на тему «Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов», представившей на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология»

Тема диссертационного исследования Тараковой Анастасии Викторовны имеет актуальное значение, так как связана с охраной репродуктивного здоровья женщин. В связи с этим прогнозирование и ранняя диагностика послеродовых гнойно-септических заболеваний представляет собой актуальную задачу, так как они занимают четвертое место в структуре материнской смертности. Частота послеродовых гнойно-септических осложнений неуклонно растет, что связано с увеличением числа антибиотикорезистентных штаммов вследствие нерациональной антибактериальной терапии и быстрого развития антибиотикорезистентности к новым препаратам.

Появился и целый ряд новых акушерских причин, приводящих к бактериальной контаминации полости матки - инвазивные процедуры (амнио- и кордоцентез), а также наложение швов на шейку матки. Большую роль в увеличении частоты гнойно-септических осложнений играет концентрация пациентов в больших стационарах, рост частоты кесарева сечения, увеличение возраста родильниц и числа экстрагенитальных заболеваний.

Также отмечается изменение спектра микроорганизмов, вызывающих послеродовый эндометрит. Наряду с грамотрицательной флорой увеличивается значимость грамположительных микроорганизмов, с преобладанием микст-инфекций.

Увеличению частоты послеродовых инфекций и их генерализации способствует также запоздалая диагностика, что связано с увеличением частоты стертых и abortивных форм послеродового эндометрита. Причиной этого является как использование широкого арсенала профилактических средств, так и наличие нозокомиальных штаммов. Несвоевременная диагностика связана с отсутствием типичной клинической картины, специфических эхографических

признаков. Кроме того, у некоторых пациенток эндометрит развивается даже при небольшом количестве возбудителя, что можно объяснить нарушением местной и общей иммунореактивности.

В связи с этим, в настоящее время большое значение уделяется изучению роли факторов местного и системного иммунитета и возможности их использования в качестве прогностических критериев. Лечение послеродовых заболеваний вследствие возрастающей антибиотикорезистентности тоже представляет значительные трудности.

Исходя из вышеизложенного, тема диссертационного исследования Тарасовой А.В. является актуальной, т.к. для практического здравоохранения предложены методы диагностики послеродовых метроэндометритов.

Цель исследования является улучшение женского репродуктивного здоровья путем совершенствования диагностики послеродовых метроэндометритов на основании определения количественного содержания цитокинов ИЛ-10, ФНО α и SNP полиморфизма их генов.

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений.

Диссертант установил генетическую предрасположенность к развитию послеродовых воспалительных заболеваний матки у носителей генотипа ~308A/A гена ФНО α и более низкая экспрессия у них цитокина ИЛ-10.

Автор уточнил наиболее значимые факторы развития послеродовых метроэндометритов такие как: осложненное течение родов, абдоминальное родоразрешение, хронические воспалительные заболевания придатков матки, анемия, наличие условно-патогенной антибиотикорезистентной микрофлоры в полости матки, генетическая предрасположенность.

Автором впервые изучен уровень экспрессии прововоспалительных (ФНО α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в зависимости от тяжести клинического течения послеродовых метроэндометритов, а также установлена взаимосвязь между аллельным полиморфизмом цитокинов ФНО α и ИЛ-10 и их содержанием в крови.

Диссертантом впервые выявлено, что аллельный полиморфизм генов ци-

токинов вносит важный вклад в индивидуальные различия родильниц по характеру течения воспалительного процесса вследствие разной экспрессии кодируемого цитокина. Различные уровни ФНО α у здоровых родильниц и у пациенток с послеродовым метроэндометритом 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 всех родильниц самые высокие уровни цитокина ИЛ-10 обнаружены у гомозигот GG и AA гена ИЛ-10 (G1082A). Уровень цитокина ИЛ-10 преобладал только у гетерозигот GA гена ИЛ-10 (G1082A) у родильниц с ПМЭ.

Автор впервые определил корреляционные связи между уровнями основных метаболитов сыворотки крови и распределением аллелей генов ИЛ-10 (G1082A) и ФНО α (G308A).

Автореферат написан по традиционному плану, логично построен и последовательно освещает все вопросы, связанные с решением поставленных задач. Существенных замечаний по сути работы нет. Количество наблюдений и объём исследований достаточны для достижения поставленной цели и задач. Использованные методики исследования современны. Полученные выводы полностью соответствуют сформулированным задачам.

Полученные результаты диссертации имеют несомненную практическую ценность и могут быть рекомендованы к широкому использованию в практическом здравоохранении.

Основные положения диссертации отражены в 16 публикациях, из них 4 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Исходя из материалов, изложенных в автореферате Тарасовой А.В. на тему: «Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов», можно заключить, что данная работа по научным целям, полученным результатам является законченным исследованием на актуальную тему, позволяющую

решить существенную научно-практическую задачу по улучшению женского репродуктивного здоровья путем совершенствования диагностики послеродовых метроэндометритов на основании определения количественного содержания цитокинов ИЛ-10, ФНО α и SNP полиморфизма их генов.

Диссертационная работа Тарасовой Анастасии Викторовны соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации 21.04.2016 г. № 335; от 30.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии ФГБОУ ВО
Оренбургский государственный медицинский университет
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Тараковой Анастасии Викторовны на тему:
«Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Тема диссертации Тараковой А.В. актуальна тем, что на современном этапе отмечается рост числа гнойно-септических осложнений пuerperального периода, несмотря на многообразие предлагаемых методов профилактики и лечения. В последние годы в России увеличилось количество септических осложнений после родов, и им принадлежит четвертое место среди причин материнских смертей. В 2018 году доля материнских смертей от этой причины составила 9,1%. Значительное увеличение частоты оперативного родоразрешения в последние годы привело к заметному снижению перинатальной смертности, но одновременно наблюдается рост инфекционных осложнений пuerperия.

В настоящее время послеродовой эндометрит и инфекция брюшной полости после кесарева сечения продолжают оставаться наиболее распространенными инфекционными осложнениями после родов. Это связано с большей частотой абдоминального родоразрешения у женщин групп высокого риска. В первую очередь это касается женщин с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, а именно с заболеваниями кардиопульмональной, эндокринной, мочевыводящей систем, онкологическими заболеваниями и т.д. Часть этих женщин родились с иммунокомпрометированной патологией, часть приобрела ее в течение жизни. Увеличение количества показаний к кесареву сечению со стороны плода также вносят вклад в увеличение числа послеродовых метроэндометритов. Даже при выполнении планового абдоминального родоразрешения риск развития метроэндометрита в 3 раза выше по сравнению с самопроизвольными родами (соответственно 0,6 и 0,2 %). Безусловно, для снижения этого риска предложена и внедрена антибиотикопрофилактика, а именно, за час

до проведения операции пациентке нужно ввести однократно антибиотик широкого спектра действия. Тем не менее, эти действия не всегда приводят к уменьшению риска послеродовых воспалительных заболеваний матки. Несмотря на то, что использование антибактериальных препаратов в акушерских стационарах привело к снижению послеродовых воспалительных заболеваний, в последнее десятилетие зарегистрирован рост послеродовых метроэндометритов (ПМЭ), в том числе и в связи с антибиотикорезистентностью.

Исходя из вышеизложенного, тема диссертационного исследования А.В.Тарасовой является актуальной, так как для практического здравоохранения предложены методы совершенствования диагностики послеродовых метроэндометритов на основании определения количественного содержания цитокинов ИЛ-10, ФНО α и SNP полиморфизма их генов.

Целью исследования является улучшение женского репродуктивного здоровья путем совершенствования диагностики послеродовых метроэндометритов на основании определения количественного содержания цитокинов ИЛ-10, ФНО α и SNP полиморфизма их генов.

Научная новизна работы не вызывает сомнений.

Автором установлена генетическая предрасположенность к развитию послеродовых воспалительных заболеваний матки у носителей генотипа – 308A/A гена ФНО α и более низкая экспрессия у них цитокина ИЛ-10.

В зависимости от тяжести клинического течения ПМЭ, впервые изучен уровень экспрессии прововоспалительных (ФНО α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), а также установлена взаимосвязь между аллельным полиморфизмом цитокинов ФНО α и ИЛ-10 и их содержанием в крови.

В диссертационной работе впервые показано, что аллельный полиморфизм генов цитокинов вносит важный вклад в индивидуальные различия родильниц по характеру течения воспалительного процесса вследствие разной экспрессии кодируемого цитокина. 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 всех родильниц самые высокие уровни цитокина ИЛ-10 обнаружены у гомозигот GG и AA гена ИЛ-10 (G1082A). Уровень цитокина ИЛ-10 преобладал только у гетерозигот GA гена ИЛ-10 (G1082A) у родильниц с ПМЭ.

Диссидентом впервые определены корреляционные связи между уровнями основных метаболитов сыворотки крови и распределением аллелей генов ИЛ-10 (G1082A) и ФНО α (G308A).

Были уточнены факторы развития послеродовых метроэндометритов, основными из которых являются генетическая предрасположенность, хронические воспалительные заболевания гениталий, анемия, осложненное течение родов, кесарево сечение, наличие условно-патогенной антибиотикорезистентной микрофлоры в полости матки.

Автореферат написан по традиционному плану, логично построен и последовательно освещает все вопросы, связанные с решением задач. Количество наблюдений достаточно для получения достоверных данных, методы исследования, использованные в работе современны и информативны.

Ознакомление с содержанием автореферата создает впечатление о диссиденте как о сложившемся ученом-исследователе, умеющим решать научно-практические проблемы современной медицины.

Выводы исследования соответствуют поставленной цели и задачам, конкретны и объективны. Полученные результаты диссертации имеют несомненную практическую ценность и могут быть рекомендованы к широкому использованию в практическом здравоохранении.

Исходя из материалов, изложенных в автореферате диссертационной работы Тарасовой А.В. на тему: «Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов», можно заключить, что данная работа по научной цели, полученным результатам является законченным исследованием на актуальную тему, позволяющую решить существенную

научно-практическую задачу по улучшению женского репродуктивного здоровья путем совершенствования диагностики послеродовых метроэндометритов на основании определения количественного содержания цитокинов ИЛ-10, ФНО α и SNP полиморфизма их генов.

Диссертационная работа Тарасовой Анастасии Викторовны соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации 21.04.2016 г. № 335; от 30.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Тарасовой Анастасии Викторовны на тему
«Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология»

Одной из главных задач здравоохранения во всём мире в настоящее время является охрана материнства и детства. Сохранение репродуктивного здоровья нации - это чрезвычайно актуальная медико-социальная проблема и приоритетное направление социально-экономической политики любого государства.

Одной из непосредственных причин материнских потерь служат представители «большой пятерки», в том числе - септические осложнения. Гнойно-септические заболевания занимают в настоящее время четвертое место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности и составляют от 13,3% до 54,3% всех заболеваний пуэрперия. В Российской Федерации доля септических осложнений в структуре материнской смертности составляет 10,9%. Из них 5,1% составляет акушерский сепсис.

В свою очередь, в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний пуэрперия послеродовый эндометрит сохраняет лидирующее положение, его доля превышает 40%.

Проблема послеродового эндометрита в настоящее время не теряет своей актуальности и в связи с высоким риском возникновения отсроченных нарушений функции репродуктивной системы: невынашивание беременности, внематочная беременность, бесплодие. При этом страдает не только качество репродукции, но и укорачивается время для реализации репродуктивных планов. Кроме того, послеродовый эндометрит может служить причиной синдрома хронической тазовой боли. Все случаи послеродового эндометрита предполагают стационарное лечение, что отражается на эмоциональном

состоянии женщины, способствует снижению или прекращению лактации, сопровождается существенными экономическими затратами. Немаловажен и тот факт, что послеродовые гноино-септические осложнения являются значимой причиной развития тяжелой полиорганной недостаточности у едва не умерших женщин.

Исходя из выше изложенного, тема диссертационного исследования А.В.Тарасовой в настоящее время является актуальной и значимой.

Цель исследования является улучшение женского репродуктивного здоровья путем совершенствования диагностики послеродовых метроэндометритов (ПМЭ) на основании определения количественного содержания цитокинов ИЛ-10, ФНО α и SNP полиморфизма их генов.

Автор тщательно анализирует генитальную и экстрагенитальную заболеваемость, течение беременности, родов у 138 родильниц с физиологическим пуэрперием и с послеродовыми метроэндометритами. Установлено, что в группе женщин с послеродовыми метроэндометритами наиболее часто встречались обострение хронического сальпингофорита, патология шейки матки, анемия, варикозная болезнь, осложненное течение родов, кесарево сечение, наличие антибиотикоустойчивой микробной флоры в полости матки.

Научная новизна работы не вызывает сомнений.

Диссертант установил генетическую предрасположенность к развитию послеродовых воспалительных заболеваний матки у носителей генотипа – 308A/A гена ФНО α и более низкую экспрессию у них цитокина ИЛ-10.

Заслуживает положительной оценки исследование уровня экспрессии прововоспалительных (ФНО α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в зависимости от тяжести клинического течения ПМЭ. Кроме этого, также установлена взаимосвязь между аллельным полиморфизмом цитокинов ФНО α и ИЛ-10 и их содержанием в крови.

Автор впервые показывает и различный полиморфизм исследованных генов цитокинов в зависимости от тяжести клинического течения ПМЭ.

Различные уровни ФНО α у здоровых женщин 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 всех родильниц самые высокие уровни цитокина ИЛ-10 обнаружены у гомозигот GG и AA гена ИЛ-10 (G1082A). Автор впервые определил корреляционные связи между уровнями основных метаболитов сыворотки крови и распределением аллелей генов ИЛ-10 (G1082A) и ФНО α (G308A). Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую ценность работы.

Дизайн исследования полностью соответствует поставленной цели и задачам. В работе подробно представлены методики исследования и методы статистического анализа. Выводы исследования соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации заслуживают внимания акушеров-гинекологов.

Автореферат раскрывает все вопросы, связанные с решением задач. Количество наблюдений достаточно для получения достоверных данных, методы исследования, использованные в работе современны и информативны. Результаты исследования были неоднократно доложены автором на региональных и всероссийских конференциях. По материалам диссертационного исследования автором опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 - из перечня ВАК РФ.

Содержание автореферата соответствует требованиям нормативных документов. Принципиальных замечаний нет.

Полученные результаты диссертации имеют несомненную практическую ценность и могут быть рекомендованы к использованию в практическом здравоохранении.

Анализ автореферата Тарасовой А.В. на тему: «Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов» показал, что данная работа по научным целям, полученным результатам является законченным исследованием на актуальную тему, позволяющую решить существенную научно-практическую задачу по улучшению женского репродуктивного

здоровья путем совершенствования диагностики послеродовых метроэндометритов на основании определения количественного содержания цитокинов ИЛ-10, ФНО α и SNP полиморфизма их генов.

Диссертационная работа Тарасовой Анастасии Викторовны соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации 21.04.2016 г. № 335; от 30.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет