

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Верес Ирины Анатольевны «Послеродовый эндометрит: диагностика, прогнозирование и лечение», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Ознакомившись с диссертацией, авторефератом и основными научными публикациями соискателя по теме диссертации выявлено:

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертация ВЕРЕС Ирины Анатольевны «Послеродовый эндометрит: диагностика, прогнозирование и лечение» представлена к защите по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, отрасли науки – медицина. Соискатель провела динамическое обследование родильниц с послеродовым эндометритом на основе клинических, лабораторно-диагностических, бактериологических, морфологических, инструментальных и статистических исследований для выявления разных этиопатогенетических вариантов формирования этой патологии с разработкой различных методов лечения, комплексных мероприятий по профилактике и балльных шкал прогнозирования развития и степени тяжести послеродовых эндометритов. В научной работе сформированы группы исследования, включающие 1168 пациенток с послеродовым эндометритом и 99 родильниц с физиологическим течением послеродового периода. Трех-этапное ретроспективно-проспективное когортное исследование, в котором оценивались результаты обследования родильниц с послеродовым эндометритом клиническим и специальными методами позволило выработать тактику ведения пациентов с разработкой новых протоколов лечения, оптимизированных мер профилактики послеродовых эндометритов в современных условиях, снизить материнскую заболеваемость и, в большинстве случаев, сохранить репродуктивное здоровье молодых женщин.

По совокупности выполненных исследований, по выносимым на защиту положениям и сделанным в результате проведенных исследований выводам и практическим рекомендациям диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки), профилю совета Д 03.18.01.

Актуальность темы диссертации

Снижение частоты послеродовых гнойно-септических заболеваний у женщин остается одной из значимых проблем клинического акушерства и гинекологии. Такое положение дел основано на остающейся высокой заболеваемости эндометритом и метроэндометритом в послеродовом периоде, так как факторы риска развития патологии увеличиваются с каждым годом (высокий процент частоты индукции родов утеротониками, влекущее увеличение частоты травмы мягких родовых путей и нарушение

сократительной функции матки после родов, значимый рост частоты родоразрешения операцией кесарево сечение, воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта, почек и мочевыделительной системы, значимый рост серьезной соматической патологии у беременных, рост случаев беременности после трансплантации внутренних органов, иммунодефицитные состояния у беременных), клинические проявления эндометрита нередко проявляются стерто и в более отдаленном периоде после выписки родильницы из стационара, расширяется частота резистентности патогенной микрофлоры к антибиотикам, доступным в клинической практике, эндометрит при утяжелении и генерализации процесса может способствовать развитию сепсиса, септического шока и необходимости выполнять радикальное хирургическое вмешательство - гистерэктомию. В тоже время обращает на себя внимание тот факт, что вяло текущий послеродовой эндометрит, инструментальный кюретаж матки на фоне такого воспалительного поражения слизистой матки и прилегающего слоя миометрия провоцируют формирование вторичной аменореи с развитием грубых внутриматочных синехий или даже полной облитерации полости матки в отдаленном периоде после родов, что исключает возможность последующего зачатия или восстановления менструальной функции у таких пациентов. Послеродовой период является очень важным для матери и новорожденного, для всех членов семьи, так как формируется адаптация и особая связь между ними, формируется преемственность ухода за новорожденным, у матери формируется функция лактации. Психологическое и физическое состояние родильницы требует полного благополучия и может резко нарушаться из-за наличия воспалительного процесса в матке. В случае госпитализации родильницы в стационар при развившемся послеродовом эндометрите для лечения дестабилизируются благополучные взаимоотношения между членами семьи и нарушается физиологическое течение периода адаптации новорожденного к окружающей среде, у матери возможно прекращение лактации, формирование лактационного мастита, тревожно-депрессивных расстройств тяжелой степени. Кроме этого, ограничение назначения лекарственных средств при послеродовом эндометрите в виду необходимости обеспечения ребенка грудным молоком препятствует быстрому и эффективному купированию воспалительного процесса.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости разработки новых подходов к ранней диагностике послеродовых эндометритов у родильниц, дифференциации эндометритов по различным патогенетическим путям возникновения, по оптимизации протоколов лечения на основе достижений современной медицины и собственных разработок для снижения частоты использования агрессивных хирургических методов, формирования комплекса мероприятий по прогнозированию течения патологического процесса и его эффективной профилактики.

Поставленная автором исследования цель – снижение материнской заболеваемости и улучшение репродуктивного здоровья женщин республики

путем разработки концепции диагностики, прогнозирования и лечения послеродового эндометрита и научного обоснования нового клинического варианта, развивающегося вследствие нарушения сократительной функции матки, на основании установления комплекса его инструментальных, биохимических, микробиологических и морфологических критериев вполне обоснована и адекватна.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Соискателем впервые в Республике Беларусь научно обоснованы два варианта развития послеродового эндометрита у родильниц (первично-инфекционный, вторично-инфекционный гипотонический) по этиологии, патогенезу и клиническому течению, что позволило оптимизировать раннюю диагностику и выбор протоколов лечения пациенток.

Впервые определены новый механизм и критерии проявления вторично-инфекционного гипотонического варианта послеродового эндометрита у родильниц в отличие от первично-инфекционного послеродового эндометрита, тем самым обеспечив констатацию течения патологического процесса по стадиям: 1-я гипотонически-застойная (5-6-е сутки после родов), 2-я гипотонически-воспалительная (позже 7-х суток после родов) и тактике ведения родильниц.

Установлены во 2-ю стадию вторично-инфекционного гипотонического варианта послеродового эндометрита повышенный уровень содержания цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови (соответственно до $175,3 \pm 14,2$, $39,5 \pm 5,1$ и $34,4 \pm 7,9$ пг/мл), увеличение диаметра в 2,2 раза и количества миоцитов в 1,3 раза, превалирование избыточной апоптотической активности (апоптотический индекс выше в 2,3 раза) и атонии миоцитов по данным морфометрического анализа гистологического исследования, взаимосвязь между плотностью распределения миоцитов и сонографическими размерами маточной полости, превалирование значимости снижения сократительной способности миометрия по данным гистерограммы, прямая взаимосвязь между уровнем прокальцитонина крови и размером маточной полости, снижение степени обсемененности полости матки ассоциацией аэробно-анаэробной микрофлоры по микробиологическим данным в гипотонически-застойную стадию и резкое усиление обсемененности условно-патогенной и патогенной микрофлорой в гипотонически-воспалительную стадию в отличие от первично-инфекционного послеродового эндометрита.

Доказано, что при вторично-инфекционном гипотоническом варианте послеродового эндометрита у родильниц персистенция патологического содержимого полости матки, инертность рецепторов миометрия к утеротоникам на фоне нарушенной контрактильной способности приводит к активации патогенной и условно-патогенной флоры с развитием системного воспалительного ответа и анемии в организме, что обуславливает разную тактику лечения и профилактики в зависимости от клинического варианта течения патологического процесса.

Усовершенствованы протоколы лечения родильниц с послеродовым эндометритом в зависимости от варианта патологического процесса на основе собственных разработок. Так при вторично-инфекционном гипотоническом варианте послеродового эндометрита в основу лечения включены медикаментозные средства, активирующие адренергические и холинергические сократительные механизмы матки, средства активирующие антиоксидантную защиту организма (диавитол), наряду с применением антибиотиков широкого спектра действия использование разработанного соискателем метода чрескожного и внутритканевого введения метронидазола с помощью электрического тока. Индивидуализация лечения в зависимости от клинического варианта течения эндометрита позволила снизить частоту необоснованных инвазивных внутриматочных вмешательств (кюретаж матки) и риска их осложнений за счет комбинированного применения только медикаментозных средств в сочетании с физиотерапевтическими процедурами.

Впервые научно обоснована балльная шкала прогнозирования развития послеродового эндометрита и шкала дифференциальной диагностики различных вариантов послеродового эндометрита у родильниц для врачей клиницистов на основе статистического анализа. Разработка шкалы прогнозирования развития послеродового эндометрита явилось основанием выделения групп высокого и среднего риска возникновения вторично-инфекционного гипотонического варианта послеродового эндометрита и применения эффективных методов его профилактики (синусоидальные модулированные токи, переменное магнитное поле).

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В соответствии с выдвигаемыми научными положениями определены цель и задачи исследования, которые выполнены на достаточном количестве материала. Для оценки особенностей течения послеродового эндометрита у родильниц в современных условиях и разработки новых методов диагностики, лечения и профилактики этой патологии обследовано 1168 с разными вариантами послеродового эндометрита (основная группа) и 99 здоровых родильницы (контрольная группа) в возрасте от 18 до 40 лет. Исследование было проведено в три этапа. Ретроспективный анализ и проспективное когортное исследование в 2016-2022 годах позволили выделить клинико-лабораторные варианты послеродового эндометрита у родильниц (вторично-инфекционный гипотонический, первично-инфекционный) и у 610 пациенток провести лечение разработанными соискателем новыми методами, у 216 пациенток с высоким и средним риском развития вторично-инфекционного гипотонического эндометрита осуществить новые профилактические мероприятия для снижения материнской заболеваемости.

Диссертантом были использованы современные (клинический, биохимический, иммунологический, морфологический,

микробиологический, молекулярно-биологический, инструментальный, статистический) методы, что позволило получить достоверные и объективные результаты.

Заключение, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют содержанию работы, ее результатам, не вызывают сомнений и отражены в полном объеме в публикациях автора.

В связи с вышеизложенным, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, можно считать обоснованными и достоверными.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию.

Научная значимость диссертационного исследования состоит в том, что соискателем предложена и обоснована новая классификация послеродового эндометрита у родильниц в виде двух форм (первично-инфекционный, вторично-инфекционный гипотонический), а также стадии течения вторично-инфекционного гипотонического эндометрита (1-я гипотонически-застойная (5-6-е сутки после родов), 2-я гипотонически-воспалительная (позже 7-х суток после родов)) на основании изучения и оценки этиологии, патогенеза и клинического течения этого патологического процесса, что позволило оптимизировать раннюю диагностику, выбор протоколов лечения пациенток и разработать профилактические мероприятия.

Впервые установлены и дифференцированы факторы риска возникновения первично-инфекционного и вторично-инфекционного гипотонического вариантов послеродового эндометрита у родильниц. Определены различия в уровнях маркеров воспаления крови, уровнях провоспалительных цитокинов крови, содержания фосфолипазы А2 и продуктов перекисного окисления липидов, общей антиоксидантной активности сыворотки крови, уровня эритропоэтина, эритроцитарной антихолинэстеразы крови при разных вариантах послеродового эндометрита. Установлено во 2-ю стадию вторично-инфекционного гипотонического варианта послеродового эндометрита (разгар заболевания) повышенный уровень содержания цитокинов ФНО-а, ИЛ-1б, ИЛ-6 в крови, увеличение диаметра в 2,2 раза и количества миоцитов в 1,3 раза, превалирование избыточной апоптотической активности и атонии миоцитов по данным морфометрического анализа при гистологическом исследовании, взаимосвязь между плотностью распределения миоцитов и сонографическими размерами маточной полости, превалирование значимости снижения сократительной способности миометрия по данным гистерограммы, прямая взаимосвязь между уровнем прокальцитонина крови и размером маточной полости, снижение степени обсемененности полости матки условно-патогенной микрофлорой в 1-й стадии, в отличие от первично-инфекционного

послеродового эндометрита, и ростом микробной обсемененности условно-патогенной и патогенной микрофлорой с развитием интоксикационного и анемического синдромов только во 2-ю стадию.

Доказано, что при вторично-инфекционном гипотоническом варианте послеродового эндометрита у родильниц персистенция патологического содержимого полости матки, инертность рецепторов миометрия к утеротоникам на фоне нарушенной сократительной способности приводит к активации патогенной и условно-патогенной флоры с развитием системного воспалительного ответа и анемии, что обуславливает разную тактику лечения и профилактики в зависимости от клинического варианта течения воспалительного процесса матки.

Усовершенствованы протоколы лечения родильниц с послеродовым эндометритом в зависимости от варианта патологического процесса на основе собственных разработок. Так при вторично-инфекционном гипотоническом варианте послеродового эндометрита в основу лечения включены медикаментозные средства, активирующие адренергические и холинергические сократительные механизмы матки, средства активирующие антиоксидантную защиту организма (диавитол), использование разработанного соискателем метода чрескожного и внутритканевого введения метронидазола с помощью электрического тока наряду с применением антибиотиков широкого спектра действия. Индивидуализация лечения в зависимости от клинического варианта течения эндометрита позволила снизить частоту необоснованных инвазивных внутриматочных вмешательств (кюретаж матки) и риска их осложнений за счет комбинированного применения только медикаментозных средств в сочетании с физиотерапевтическими процедурами.

Впервые научно обоснована балльная шкала прогнозирования развития послеродового эндометрита и шкала дифференциальной диагностики различных вариантов послеродового эндометрита у родильниц для использования врачами клиницистами в ежедневной практике, что обеспечивает быстрый выбор тактики ведения пациента в купировании воспалительного процесса матки на начальных стадиях его развития. Разработка шкалы прогнозирования развития послеродового эндометрита явилось основанием выделения групп высокого и среднего риска возникновения вторично-инфекционного гипотонического варианта послеродового эндометрита и применения эффективных методов его профилактики (синусоидальные модулированные токи, переменное магнитное поле).

Практическая значимость работы основана на разработке балльной шкалы прогнозирования варианта послеродового эндометрита у родильниц, стадии его развития и дифференциальной диагностики для использования в ежедневной практической деятельности врачей акушеров-гинекологов. В зависимости от формы послеродового эндометрита соискателем усовершенствованы протоколы лечения пациентов, включающие эффективные методы медикаментозного и инвазивного внутриматочного

вмешательства, что позволило избежать развития септических осложнений, радикальных хирургических вмешательств. Разработанный соискателем алгоритм прогнозирования риска возникновения послеродового эндометрита у родильниц определил мероприятия по профилактике этой патологии на основе физиотерапевтического комплекса. Данные факты подтверждаются тремя инструкциями по применению и 30 актами внедрения в учреждениях здравоохранения и образования Республики Беларусь.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения позволило снизить материнскую заболеваемость, сохранить или восстановить репродуктивное здоровье молодых женщин, снизить среднее количество дней госпитализации в стационар при послеродовом эндометрите с 8,5 до 6,7 койко-дней, добиться экономического эффекта снижения затрат в размере 19176,3 белорусских рубля.

Результаты исследования могут использоваться в работе врачей-акушеров-гинекологов разноуровневой системы оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам в Республике Беларусь, в учебном процессе медицинских университетов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Опубликованность результатов исследования и представленные автором 30 актов внедрения их в практическое здравоохранение и учебный процесс медицинских вузов свидетельствуют о научной новизне и высокой практической значимости, глубине и комплексности выполнения работы. Соискателем опубликована 51 научная работа, в том числе: 30 статей, из них 28 в рецензируемых научных изданиях, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (17,0 авторских листа), 5 в зарубежных изданиях, 10 в единоличном авторстве; 5 статей в рецензируемых сборниках, 8 материалах конференций, съездов, конгрессов, тезисов докладов (0,7 авторского листа).

Полученные новые данные докладывались соискателем на 6 международных (г. Минск, г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Смоленск, г. Харьков) конференциях и 13 республиканских конференциях, съездах, семинарах (г. Минск) в том числе с международным участием, получив высокую оценку специалистов.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению. Получено 28 актов о внедрении результатов диссертации в практику здравоохранения, 2 акта о внедрении в учебный процесс. Получено 10 патентов Республики Беларусь на изобретение.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации Верес И.А. оформлена с учетом требований, утвержденных Постановлением Президиума Государственной Высшей Аттестационной Комиссии Республики Беларусь 28 февраля 2014 г. №3.

Диссертация состоит из общей характеристики работы, 6 глав, заключения в виде основных научных результатов диссертации и рекомендаций по их практическому использованию, списка использованных источников, включающего библиографический список 396 работ, из которых 136 – на английском языке, 263 – на русском и 51 публикацию соискателя, приложений. Основной текст диссертации занимает объем 222 страницы, содержит 43 таблицы (24 страницы), иллюстрирован рисунками (18 страниц). В приложениях представлены ксерокопии 3 инструкций по применению, 30 актов о практическом использовании результатов исследования и в учебный процесс, а также 10 удостоверений патентов на изобретение.

Цель исследования сформулирована грамотно. Поставленные 7 задач соответствуют цели исследования и 7 положениям диссертации, выносимым на защиту.

В заключении объемом пять страниц отражены основные результаты исследования. Адекватный анализ проведенной научно-исследовательской работы и интерпретация полученных данных позволили автору логически сформулировать 7 выводов диссертационной работы, соответствующих поставленным задачам и предложить для практического здравоохранения 7 рекомендаций по практическому использованию результатов.

Оформление автореферата соответствует инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы ВАК Республики Беларусь.

Автореферат полностью отражает содержание выполненной диссертации, ее основные положения, выносимые на защиту, результаты и выводы. Общая характеристика и заключение идентичны по содержанию диссертации.

Текст диссертационной работы ВЕРЕС Ирины Анатольевны «ПОСЛЕРОДОВОЙ ЭНДОМЕТРИТ: ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ» проверен на корректность использования заимствованных материалов с применением интернет-сервиса «Антиплагиат» (<http://bsuby.antiplagiat.ru>) 20.09.2023 г. Программой установлено, что оригинальность диссертации составляет 46,96%, самоцитирования - 50,54%, цитирования – 0,78%, совпадения - 1,72%. Соискателем даны ссылки с указанием авторов и источников, материалы которых он использовал. Ссылки приводятся также на собственные публикации, в которых содержатся материалы, излагаемые в диссертации. При использовании в диссертации результатов, принадлежащих лицам, совместно с которыми были написаны научные работы, соискателем ученой степени в диссертации и автореферате отражены ссылки на авторов и источник.

При прочтении материалов диссертации замечаний нет.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Автор работы Верес И.А., исходя из представленной к защите диссертации и характеристики ее научной и деловой квалификации, изложенной в заключении предварительной экспертизы по месту выполнения работы, являющейся доцентом кафедры акушерства и гинекологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ, способна грамотно оценивать и анализировать проблемные вопросы акушерства и гинекологии. Стаж врачебной работы составляет 19 лет, стаж научной работы – 18 лет. Имеет первую квалификационную категорию по специальности «акушерство и гинекология». Соискатель профессионально подготовлен и может оказывать лечебную и консультативную помощь при различной акушерской и гинекологической патологии.

Автор непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования: от разработки концепции исследования, его методологии и дизайна, до реализации поставленных задач и анализа полученных результатов. Автор самостоятельно проводил обследование и лечение родильниц с послеродовым эндометритом, а также осуществлял профилактические мероприятия у родильниц с умеренным и высоким риском его развития. Автором проведён анализ, систематизация и статистическая обработка полученных данных, а также описание полученных результатов исследования, написание и оформление диссертационной работы, подготовка публикаций к печати, выступления с научными докладами. Выдвинутые на защиту научные положения, выводы диссертации являются результатом самостоятельных исследований автора.

Уровень научной и профессиональной подготовки Верес И.А. соответствует научной квалификации соискателя ученой степени доктора медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа ВЕРЕС Ирины Анатольевны «ПОСЛЕРОДОВОЙ ЭНДОМЕТРИТ: ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ» является завершённой квалификационной научной работой, выполненной автором самостоятельно по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология на высоком методическом уровне. В диссертационной работе соблюдены все требования пунктов 24–26, работа полностью соответствует «Положению о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, использование которых обеспечит решение важной научно-практической проблемы в области охраны здоровья матери и ребенка – снижение материнской заболеваемости и улучшение репродуктивного здоровья женщин республики путем разработки концепции диагностики, прогнозирования и лечения установленных новых клинических вариантов послеродового эндометрита (первично-инфекционного и вторично-инфекционного

гипотонического) на основании комплекса инструментальных, биохимических и микробиологических критериев.

Диссертационное исследование, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, отрасли науки – медицина отвечает всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям и соответствует требованиям пункта 20 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 г. № 190), а соискатель достоин искомой степени..

Ученая степень доктора медицинских наук может быть присуждена за:

1. Научное обоснование и создание новой клинической классификации послеродового эндометрита у родильниц в виде двух форм (первично-инфекционный, вторично-инфекционный гипотонический), а также стадии течения вторично-инфекционного гипотонического эндометрита (1-я гипотонически-застойная, 2-я гипотонически-воспалительная), что позволило оптимизировать раннюю диагностику и выбор протоколов лечения пациенток
2. Установление различий первично-инфекционного и вторично-инфекционного гипотонического вариантов послеродового эндометрита у родильниц в уровнях маркеров воспаления крови, уровнях провоспалительных цитокинов крови, содержания фосфолипазы А2 и продуктов ПОЛ, общей антиоксидантной активности сыворотки крови, уровня эритропоэтина, эритроцитарной антихолинэстеразы крови, что определило патогенетические пути усугубления течения заболевания и риска формирования септических осложнений.
3. Выявление нарушений в состоянии локальных факторов эндометрия и миометрия при вторично-инфекционном гипотоническом варианте послеродового эндометрита (увеличение диаметра миоцитов в 2,2 раза, увеличение количества миоцитов в 1,3 раза, превалирование избыточной апоптотической активности (апоптотический индекс выше в 2,3 раза) и атонии миоцитов, взаимосвязь между плотностью распределения миоцитов и сонографическими размерами маточной полости, снижение сократительной способности миометрия, прямая взаимосвязь между уровнем прокальцитонина крови и размером маточной полости, низкая степень обсемененности содержимого полости матки условно-патогенной микрофлорой в 1-й стадии, в отличие от первично-инфекционного послеродового эндометрита, и ростом микробной обсемененности во 2-ю стадию).
4. Доказательство механизмов усугубления течения послеродового эндометрита в зависимости от его варианта, а именно при вторично-инфекционном гипотоническом варианте послеродового эндометрита у родильниц персистенция патологического содержимого полости матки, инертность рецепторов миометрия к утеротоникам на фоне нарушенной