

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента член-корреспондента НАН Беларуси, д.м.н., профессора Губкина С.В. на диссертацию **Верес Ирины Анатольевны** «Послеродовой эндометрит: диагностика, прогнозирование и лечение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена.**

Диссертационная работа Верес И.А. по содержанию, выносимых на защиту положений и выводов соответствует отрасли «медицинские науки» и специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является квалификационной научной работой, выполненной лично автором под руководством научного консультанта профессора, доктора медицинских наук Ольги Анатольевны Пересада.

### **Актуальность темы диссертации**

Тема диссертационного исследования является бесспорно актуальной.

Послеродовой эндометрит является важной медико-социальной проблемой во всем мире и одной из главных причин материнской заболеваемости и смертности. За последние десятилетия знания в области разработки методов диагностики и лечения данного заболевания достаточно расширились, однако, механизм нарушения сократительной функции матки и ее гипотонии в родах и послеродовом периоде остаются до конца неясными, что вызывает сложности в диагностике и выборе тактики ведения родильниц с данным клиническим вариантом послеродового эндометрита.

Представленная к рассмотрению диссертационная работа соответствует одному из наиболее важных направлений в акушерстве, предметом которого является сохранение репродуктивного здоровья женщин, профилактика и лечение перинатальных осложнений, в том числе гнойно-септических процессов в виде послеродового эндометрита. Установление различных этиопатогенетических вариантов послеродового эндометрита, их особенностей, а также разработка критериев дифференциальной диагностики, оптимизация лечебной тактики пациенток с послеродовым эндометритом крайне важны для повышения качества оказания медицинской помощи родильницам с целью своевременного прогнозирования и коррекции патологического процесса.

Из вышеизложенного вытекает, что запланированная цель и задачи диссертационного исследования Верес И.А. «Послеродовой эндометрит: диагностика, прогнозирование и лечение», чрезвычайно актуальны, а их научная и практическая реализация представляет значительный научный и практический интерес.

## **Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту**

При анализе результатов, полученных соискателем, а также положений, выносимых на защиту, следует подчеркнуть высокую степень их научной новизны, которую характеризует то, что впервые:

1. научно обосновано выделение клинических вариантов послеродового эндометрита — первично-инфекционного, возникающего на фоне сопутствующей или перенесенной инфекции урогенитального тракта, и вторично-инфекционного гипотонического, обусловленного нарушением сократительной функции матки и ее гипотонии;
2. научно доказан новый клинический вариант послеродового эндометрита — вторично-инфекционный гипотонический, основным фактором возникновения которого является родовая гипотония матки, что ведет к формированию патологически расширенной внутриматочной полости, инертности рецепторов миометрия к утеротоникам и лекарственным средствам; затяжному течению заболевания с развитием синдрома интоксикации и анемии; выделены две клинические стадии заболевания;
3. установлены патогномоничные факторы риска развития первично-инфекционного и вторично-инфекционного послеродового эндометрита и разработана балльная шкала прогнозирования развития клинических вариантов послеродового эндометрита;
4. разработана оригинальная балльная шкала дифференциальной диагностики клинических вариантов послеродового эндометрита с помощью последовательного статистического анализа Вальда, основанного на теореме Байеса, информационной мере Кульбака с применением статистических технологий Генкена-Гублера;
5. установлено, что вторично-инфекционный гипотонический послеродовой эндометрит отличается от первично-инфекционного по морфологическим признакам, диагностическим критериям, клиническим особенностям, подходам к лечению и профилактике;
6. разработаны пороговые значения тонуса матки по гистерограмме, размера полости матки по эхографии, диаметра миоцитов при морфометрии, уровня ацетилхолинэстеразы, эритропоэтина, фосфолипазы А<sub>2</sub>, позволяющие дифференцировать клинический вариант заболевания;
7. впервые в отечественной науке и практике разработан в эксперименте совместно с сотрудниками Национальной академии наук Беларуси метод введения метронидазола в организм с помощью электрического тока, апробированы способы лечения родильниц методом транскутанного и внутритканевого электрофореза метронидазола;
8. доказана клиническая эффективность разработанных методов профилактики вторично-инфекционного гипотонического послеродового эндометрита, с применением переменного магнитного поля и синусоидальных модулированных токов;

9. разработаны и внедрены в клиническую практику новые методы лечения вторично-инфекционного гипотонического послеродового эндометрита, обусловленного нарушением сократительной функции миометрия, включающие применение прозерина, метилэргобревина, диавитола, электрофореза метронидазола и обоснована их клиническо-лабораторная и экономическая целесообразность;
10. предложен метод лечения первично-инфекционного послеродового эндометрита с применением надвенозного лазерного облучения крови и определена его клинико-лабораторная и экономическая эффективность;
11. разработаны и внедрены в образовательный процесс и практическое здравоохранение методы определения вероятности возникновения и оценки тяжести клинического варианта послеродового эндометрита, обладающие высокой диагностической чувствительностью и специфичностью;
12. разработан алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения клинических вариантов послеродового эндометрита, который прошел клиническую апробацию в условиях акушерского стационара.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированные в 7 пунктах, обоснованы, доказательны в представленной диссертационной работе.

#### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование Верес Ирины Анатольевны выполнено на достаточном количестве клинических наблюдений. Проведен анализ результатов анамнестических, клинических, лабораторно-диагностических, микробиологических, морфологических и ультразвуковых исследований у 1168 родильниц на базе УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова», экспериментальные исследования выполнены в ГНУ «Институт физики имени Б.И. Степанова Национальной академии наук Беларуси». Все исследования, выполненные соискателем, проведены в полном соответствии с заявленной целью, определенными задачами, объектами и методами диссертационной работы. Достоверность полученных результатов основывается на современной статистической обработке материала с использованием критериев доказательной медицины.

Основные положения диссертации, заключение с основными научными результатами диссертации и рекомендациями по их практическому использованию логично вытекают из полученных результатов выполненного исследования. Они достоверны, научно обоснованы и полностью отражены в материалах, опубликованных соискателем.

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

Научная значимость диссертации Верес И.А. заключается в разработке и решении важной научной проблемы, а именно 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, морфологических и микробиологических критериев.

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ: ОНТП «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя»): задание «Разработать метод диагностики субинволюции матки для профилактики послеродового эндометрита», № госрегистрации 20181249 от 24.07.2018 г. (2018–2021 г.г.); ГПНИ «Химические технологии и материалы» подпрограммы 2.2 «Биологически активные вещества»: «Клинико-лабораторное обоснование методологии исследования и оценки состояния защитных свойств биологических жидкостей при мембранной патологии», №20164575 от 20.12.2016 г. (2016 г. - 2018 г.): задание 2.21 «Сопряжение превращения фосфолипидов с системами биохимической защиты при патологических состояниях организма»; в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины», задание 3.49 «Изучение механизмов формирования нарушения сократительной функции матки и совершенствование метода оказания помощи родильницам с данной патологией», №20220292 от 15.03.2022 г. (2022 - 2024 г.г.), а также при поддержке гранта Президента Республики Беларусь в области здравоохранения на 2022 год (распоряжение Президента Республики Беларусь №45рп от 01.03.2022 г.).

Практическая значимость диссертации заключается в возможности использования полученных результатов в широкой клинической практике: в работе врачей акушер-гинекологов на амбулаторном и стационарном звене.

**Результаты данной диссертационной работы внедрены:**

в практическое здравоохранение: 7 учреждений здравоохранения города Минска

в учебный процесс кафедр акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и УО «Белорусский государственный медицинский университет», что подтверждено 30 актами о практическом использовании результатов исследования.

Экономическая значимость представленного научного исследования определяется тем, что доказана клиническая и диагностическая эффективность разработанных соискателем методов прогнозирования, дифференциальной диагностики и лечения клинических вариантов послеродового эндометрита, позволяющая сократить длительность пребывания родильниц в стационаре, нивелировать осложнения заболевания в виде перитонита, кровотечения и сепсиса, сохранить репродуктивную функцию женщин.

Социальная значимость диссертационной работы заключается в возможности за счет улучшения эффективности методов прогнозирования, дифференциальной диагностики и лечения клинических вариантов послеродового эндометрита, а также доступности используемых балльных шкал и эффективных комплексных методов лечения, что позволит своевременно установить диагноз, назначить патогенетическое лечение заболевания.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертационного исследования 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 материалов конференций, съездов, конгрессов, тезисов докладов (0,7 авторского листа).

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению. Получено **10 патентов** Республики Беларусь на изобретение.

Анализ представленных публикаций соискателя позволяет сделать заключение о том, что требования ВАК Республики Беларусь к опубликованию результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук Верес Ириной Анатольевной выполнены в полном объеме.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация написана на русском языке, состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 6 глав, заключения в виде основных научных результатов диссертации и рекомендаций по их практическому использованию, списка использованных источников (40 страниц), включающего библиографический список 396 работ, из которых 136 – на английском языке, 263 – на русском и 51 публикацию соискателя, приложений (43 страницы). Объем диссертации – 222 страницы, содержит 43 таблицы (24 страницы), иллюстрирована рисунками (18 страниц).

Автореферат в полной мере соответствует материалу, представленному в диссертационной работе, отражает ее основные положения, содержание и

заключение с основными научными результатами диссертации и практическими рекомендациями.

На основании вышеизложенного имеется основание заключить, что представленная диссертация оформлена в соответствии с требованиями «Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

#### **Замечания по диссертации.**

1. При индексе фертильности в Республики Беларусь 1,5 типично ли приводить в качестве клинического примера пациенток с тремя и четырьмя родами в анамнезе (стр. 74-77).
2. В работе есть описки и перечисления авторов научных публикаций с прописной буквы и без инициалов (стр. 54, стр. 88)
3. В главе 5 о применении нового разработанного метода с использованием надвенозного лазерного облучения крови содержатся материалы, которые могли войти в главу «обзор литературы» (стр. 170-171).

Следует отметить, что указанные замечания не снижают высокого качества представленной диссертационной работы

#### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на какую он претендует.**

На основании детального анализа диссертационной работы, автореферата, публикаций соискателя считаю возможным заключить, что данная диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных, соответствующих поставленной цели и определенным задачам, методов исследования и статистической обработки полученных данных. Соискателем квалифицированно и аргументированно решена проблема повышения эффективности диагностики, прогнозирования и лечения клинических вариантов послеродового эндометрита, что будет способствовать снижению материнской заболеваемости и улучшению репродуктивного здоровья женщин республики.

Результаты диссертационной работы были доложены на 19-ти международных конференциях за рубежом и в Республике Беларусь. Представленные результаты исследования, выводы и рекомендации по практическому использованию, патенты на изобретение Республики Беларусь, инструкции по применению, число и качество публикаций, широкое внедрение результатов в практическое здравоохранение и в учебный процесс подтверждают, что научная квалификация Верес Ирины Анатольевны соответствует ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа диссертации, автореферата, публикаций соискателя, считаю возможным заключить, что диссертационная работа Верес Ирины Анатольевны выполнена на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных, соответствующих поставленной цели и определенным задачам методов исследования и статистической обработки полученных данных, является законченным самостоятельным исследованием, содержит новые научно обоснованные результаты, соответствующие актуальным направлениям акушерства, обеспечивает решение ее важной прикладной задачи – сохранение репродуктивного здоровья женщин и повышение эффективности диагностики, лечения и профилактики пациентов с послеродовым эндометритом вторично-гипотонической и первично-инфекционной формой, основанного на установлении новых диагностических клинических, инструментальных критериев и лабораторных показателей, инновационную тактику лечения данных групп пациентов, с использованием лекарственных средств – прозерина, диавитола, метилэргобревина и физических факторов – электрофорез метронидазола, синусоидальные модулированные токи, переменное магнитное поле, надвенное лазерное облучение крови, разработку авторских оригинальных способах прогнозирования вероятности развития и дифференциальной диагностики данных форм послеродового эндометрита, новых методов лечения с применением диавитола, прозерина, метилэргобревина, и профилактики с применением переменного магнитного поля и синусоидальных модулированных токов.

По полученным результатам, их научной и практической значимости диссертационная работа Верес Ирины Анатольевны **«Послеродовый эндометрит: диагностика, прогнозирование и лечение»** является законченным научным трудом и соответствует требованиям пунктов 20–21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 г. № 190), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Автору диссертации **«Послеродовый эндометрит: диагностика, прогнозирование и лечение»** Верес Ирине Анатольевне ученой степени д.м.н. может быть присуждена **за:**

1. научное доказательство нового клинического варианта послеродового эндометрита – вторично-инфекционного гипотонического, основным фактором в возникновении которого является послеродовая патологически расширенная внутриматочная полость вследствие нарушения сократительной функции матки и ее гипотонии;

2. решение крупной научно-практической проблемы обоснования выделения клинических вариантов послеродового эндометрита, первично-инфекционного и вторично-инфекционного гипотонического, и определения этиопатогенетической роли факторов риска их формирования;
3. разработку и внедрение в практическое здравоохранение метода определения возникновения и метода оценки степени тяжести клинического варианта послеродового эндометрита, в значительной мере облегчающего диагностику и позволяющего назначать дифференцированные патогенетические лечебные мероприятия;
4. установление биохимических маркеров вторично-инфекционного гипотонического послеродового эндометрита, проявляющегося нарушением цитокинового статуса, повышением содержания ФЛА<sub>2</sub>, острофазных белков воспаления и продуктов ПОЛ, снижением ОАА в сыворотке крови и увеличением уровня эритроцитарной АХЭ в разгар заболевания и определения в качестве значимых маркеров нарушения сократительной активности миометрия и формирования патологической полости особенностей citoархитектоники, эхографического размера полости и уровня тонуса матки по гистерограмме;
5. разработку, клиническую апробацию и внедрение в практическое здравоохранение метода транскутанного и внутритканевого введения метронидазола в организм с помощью электрического тока, позволяющие повысить эффективность традиционной терапии в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) согласно разработанной балльной шкале, а также эффективной коррекции воспалительного синдрома;
6. разработку метода профилактики родильницам высокого и среднего риска вторично-инфекционного послеродового эндометрита с применением процедур переменного магнитного поля, что достоверно снижает частоту развития заболевания до 3,0% случаев ( $z=2,02$ ; 95% ДИ) против 7,35% в группе сравнения;
7. разработку метода профилактики родильницам высокого и среднего риска вторично-инфекционного послеродового эндометрита с применением процедур СМТ, что снижает частоту возникновения патологически расширенной внутриматочной полости до 7,9% случаев ( $z=2,34$ ; 95% ДИ,  $p < 0,001$ ) против 31,6% в группе сравнения соответственно;
8. научное обоснование, разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых методов лечения послеродового эндометрита: метода лечения вторично-инфекционного гипотонического варианта с применением диавитола, утеротоников, прозерина, электрофореза метронидазола в разгар заболевания; а также метода лечения первично-инфекционного варианта с применением антибактериальной терапии и



электрофореза с метронидазолом, надвенозного лазерного облучения крови и хирургической обработки полости матки.

Член-корреспондент НАН Беларуси,  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник ГНУ Институт физиологии  
Национальной академии наук Беларуси,  
профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней  
УО «БГМУ»

С.В. Губкин

23.10. 2023г.

