

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Куценко Ирины Игоревны на диссертацию Потаповой Марии Викторовны «Оптимизация интра- и послеоперационной антибиотикопрофилактики у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования. В настоящее время многократному увеличению частоты кесарева сечения способствовали многие факторы, такие как, ухудшение здоровья у населения в целом, увеличение возраста первородящих, улучшение хирургических и анестезиологических технологий и методик, уменьшение риска возникновения краткосрочных послеоперационных осложнений, демографические факторы, а также восприятие медицинскими работниками и пациентами этой операции как относительно безопасной процедуры. Однако согласно результатам Глобального Обзора ВОЗ по материнскому и перинатальному здоровью, повышение частоты кесарева сечения ассоциируется с более высоким риском послеродового назначения антибиотикотерапии, увеличением частоты послеоперационных гнойно-септических осложнений (ГСО), тяжёлой материнской заболеваемостью и смертностью. В дальнейшем, гнойно-воспалительные осложнения после абдоминального родоразрешения (13-15 %) формируют контингент женщин группы высокого риска по развитию вторичного бесплодия и привычного невынашивания, нередко сопровождающегося несостоятельностью рубца на матке и по-прежнему занимают важное место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности, несмотря на определенные успехи, достигнутые в борьбе с ними. Данная ситуация определяет актуальность разработки новых и непрерывного совершенствования

существующих методов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики ГСО.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Достоверность результатов и выводов диссертации определяется характером и объемом материала, адекватностью использованных методик.

Результаты исследования базируются на достаточном объеме материала полученного на ретроспективном этапе (2235 пациенток) и проспективном этапе исследования (102 пациентки). На ретроспективном этапе обследуемые женщины были разделены на 2 группы: 1-я группа: 1873 женщины с неосложненным течением послеоперационного периода; 2-я группа: 362 пациентки, с гнойно-воспалительными осложнениями. Пациентки, включенные в проспективное исследование, составили 3-ю группу - 50 первобеременные с плановым оперативным родоразрешением и 4-ю группу - 52 женщины с рубцом на матке от кесарева сечения - оперативное родоразрешение в плановом порядке. В работе использованы современные методы исследования: цитокиновый спектр периферической крови (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, ИЛ-1РА), бактериологическое исследование эндометрия и отделяемого из заднего свода влагалища с идентификацией микроорганизмов по морфотинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов (Lachema, Чехия). Чувствительность доминирующих во влагалище таксонов микроорганизмов к препаратам различных групп определяли диско-диффузионным методом на Muller Hinton Agar (М.У. 4.2.1890-04) с помощью стандартных дисков HIMEDIA. Достоверность научных положений подтверждается обоснованным выбором корректных методов математической обработки и статистического анализа с применением современных пакетов прикладных программ, включая

кластерный анализ с построением дендрограмм и оценку значимости различий между паттернами методом PERMANOVA, основанным на тестах перестановок для матрицы индексов Брея-Кёртиса (Сёренсена) для всех обследованных. Расчёты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Использованные в диссертационной работе методы исследования адекватны поставленным задачам. Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации последовательно обсуждаются и обосновываются в тексте диссертации, полностью соответствуют ее содержанию.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Диссертационная работа Потаповой М.В. является целостным самостоятельным научным исследованием с несомненной научной новизной. В исследовании впервые изучен цитокиновый статус эндометрия, включающий интерлейкины ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1РА и ТФР β и микробиота эндометрия в у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

Впервые изучена коррелятивная связь между *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., коагулазо-отрицательными стафилококками (КОС), *S.aureus* и средними уровнями ИЛ-8, ИЛ-1РА и ТФР β в эндометрии у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения в анамнезе.

Доказано, что наличие микроорганизмов в эндометрии не определяет обязательность воспалительного процесса. Полученные соискателем данные расширяют имеющиеся представления о профилактике гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения и определяют современные факторы риска развития гнойно-воспалительных осложнений.

В результате проведенных исследований разработан алгоритм профилактики гнойно-воспалительных осложнений у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения.

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения.

В результате проведенных исследований практическому здравоохранению представлены современные факторы риска развития гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде при оперативном родоразрешении: медицинские аборты до 12 недель беременности, случаи привычного невынашивания в анамнезе; пиелонефрит; железодефицитная анемия; отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности; средний срок пребывания в акушерском стационаре перед родоразрешением более 15 дней; экстренный характер оперативного родоразрешения. В итоге всестороннего анализа предложен алгоритм профилактики гнойно-воспалительных осложнений у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения, заключающийся в проведении микробиологического исследования отделяемого заднего свода влагалища за 4-5 дней до операции с назначением антибактериальных препаратов с учетом результатов индивидуальных антибиотикограмм. При невозможности микробиологического мониторинга рекомендуется применение имипенема в дозе 1 грамм; меропенема в дозе 1 грамм либо амоксициллина/клавулановой кислоты в дозе 2.4 г внутривенно однократно за 30 мин. до извлечения плода.

Полученные результаты исследования уже внедрены и используются в работе акушерских отделений БСМП №1 им. Семашко г. Ростова-на-Дону, МБУЗ «Родильный дом №5» г. Ростова-на-Дону и могут рекомендоваться к применению в других учреждениях акушерского профиля. Фрагменты работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ и их целесообразно использовать в педагогическом процессе на кафедрах соответствующего профиля в других медицинских Вузах. Результаты исследования могут послужить основой для дальнейшей разработки профилактических мероприятий при проведении плановых операций гинекологического

профиля и тактики ведения послеоперационных больных в акушерстве и гинекологии.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 179 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы, включающего 254 источников (139 отечественных и 115 иностранных). Диссертация написана в едином научном стиле, последовательно, логично, наглядно иллюстрирована 75 таблицами и 23 рисунками. Задачи, определенные в исследовании в полной мере соответствуют цели работы. В первой главе, представляющей собой обзор литературы по изучаемой теме, автор подробно освещает современное состояние проблемы, ссылаясь на актуальные источники. Завершая обзор литературы, Потапова М.В. подчеркивает, что гнойно-воспалительные осложнения после абдоминального родоразрешения представляют собой сложную и недостаточно изученную проблему с серьезными, вытекающими из нее медицинскими, социальными и экономическими последствиями. До конца не изученными остаются вопросы о микробиоме полости матки беременных и родильниц, чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам на современном этапе, а также степени риска возникновения воспалительных осложнений в послеродовом периоде у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Во второй главе дана клиническая характеристика обследованных пациентов. Автор заключает, что исследуемые группы были сопоставимы по изучаемым критериям. При ретроспективном исследовании выделены современные факторы риска развития гнойно-воспалительных осложнений. В третьей главе отражены результаты собственных исследований. При изучении про- и противовоспалительных цитокинов эндометрия выявлено, что средний уровень ИЛ-8 эндометрия достоверно превышал данный показатель у пациенток

четвертой группы ($p < 0,05$), по сравнению с третьей, также аналогичные тенденции имелись по увеличению средних уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в четвертой группе, однако достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Средние уровни ИЛ-1РА и ТФР β достоверно снижались ($p < 0,05$) у пациенток четвертой группы, по сравнению с третьей. Анализ коррелятивных связей выявил положительную связь умеренной силы между уровнями ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО α и средним количеством дней, проведенных в стационаре за все время течения беременности ($r = 0,54, 0,47$ и $0,64$ при $p < 0,05$), а между средними уровнями ИЛ-1РА и ТФР β выявлена отрицательная коррелятивная связь умеренной силы ($r = -0,51, -0,42$ при $p < 0,05$). В четвертой главе изучена микробиота влагалища и эндометрия у пациенток исследуемых групп. У пациенток третьей группы основные симбионты влагалища *Lactobacillus* spp. регистрируют у 28,0 % женщин. В группе ФАБ доминируют КОС (56,05), в частности *S.epidermidis* (32,0 %) и *Corynebacterium* spp. (44,0 %). Кластер НАБ представлен 7 таксонами с преобладанием *Eubacterium* spp. (100,0 %). В четвертой группе *Lactobacillus* spp. регистрируют в отделяемом заднего свода влагалища чаще, по сравнению с аналогичными показателями в третьей группе ($p < 0,05$) (42,3 %). В группе ФАБ также доминируют КОС (76,9 %) с преобладанием *S.epidermidis* (38,8 %) и *Corynebacterium* spp. (42,3 %). В группе ФАБ и НАБ доминируют таксоны, аналогичные третьей группе. Частота обнаружения различных родов микроорганизмов варьируется незначительно, по сравнению с изучаемыми показателями в третьей группе. Однако у пациенток четвертой группы во влагалище чаще обнаруживают КОС (76,9 %) ($p < 0,05$), *Peptostreptococcus* spp. (69,2 %) ($p < 0,05$), *Peptococcus* spp. (11,5 %) ($p > 0,05$) и реже — *S.aureus* (7,7 %) ($p > 0,05$) и *Bacteroides* spp. (3,8%) ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в концентрации микроорганизмов, верифицированных во влагалище беременных третьей и четвертой групп, не обнаружено. Однако проведенный кластерный анализ показал, что микробные паттерны и количественные характеристики представителей микробиоты влагалища у женщин третьей и четвертой групп,

несмотря на некоторые вариации, схожи. Между количеством *Bifidobacterium* spp. и *Eubacterium* spp. в обеих группах выявлена обратная корреляционная связь, свидетельствующая о том, что при повышении количества *Eubacterium* spp. во влагалище снижается количество *Bifidobacterium* spp.

В пятой главе диссертантом представлено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы. Содержание главы свидетельствует о достаточном профессионализме автора, его способности к аналитическому мышлению. Выводы и научные положения обоснованы и конкретны, полностью отвечают задачам исследования, базируются на полученных результатах. Практические рекомендации вытекают из полученных данных. Результаты работы отражены в 5 публикациях, 3 из которых — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Основные результаты диссертационной работы представлены на областных, федеральных конференциях и семинарах. В диссертации имеются некоторые стилистические неточности, которые не влияют на значимость работы. Принципиальных замечаний нет.

Вместе с тем к автору имеются вопросы:

1. Насколько сложным, доступным и дорогостоящим является предложенный в вашем алгоритме метод культурального анализа?

2. При отсутствии возможности выполнения предлагаемого вами микробиологического исследования, какому препарату отдавать предпочтение для антибиотикопрофилактики: имипинему или амоксициллин/клавулановая кислота?

3. Как вы считаете, в случае необходимости перехода на «лечебный режим», какие антибиотики целесообразно использовать?

Заключение. Диссертационная работа Потаповой Марии Викторовны «Оптимизация интра- и послеоперационной антибиотикопрофилактики у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения» представляет собой цельную научно-квалификационную работу, в которой содержится новое решение научной задачи — снижение частоты гнойно-воспалительных

осложнений после кесарева сечения путем оптимизации назначения антибактериальных препаратов на основании детализированного микробиологического анализа.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Потаповой Марии Викторовны полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

« 12 » февраля 2019г.



И.И. Куценко

Подпись заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

док. фил. наук, профессор



Т.А. Ковелина

Адрес: **350063,**

**Российская Федерация, Краснодарский Край,
г.Краснодар, ул.Седина,4**

Тел. +7 (861) 222-01-14

Сайт: <http://ksma.ru>

e-mail: luzum69@mail.ru

Сведения о КУЦЕНКО Ирине Игоревне

докторе медицинских наук, профессоре, выступающей официальным оппонентом по диссертации Потаповой Марии Викторовны на тему «Оптимизация интра- и послеоперационной антибиотикопрофилактики у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

1	Фамилия, имя, отчество	Куценко Ирина Игоревна
2	Ученая степень	Доктор наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.01 – Акушерство и гинекология
5	Ученое звание	Профессор
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующий
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	350063, г.Краснодар, ул.Седина,4 corpus@ksma.ru http://www.ksma.ru/contacts
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1) АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ TNF- α И IL-10 ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА Левкович М.А., Нефедова Д.Д., Кривенцова Н.В., Куценко И.И., Бердичевская Е.М., Цатурян Л.Д. Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20). № 3. С. 406-408. 2) АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ Куценко И.И., Боровиков И.О., Галустьян М.В., Абушкевич В.Г. Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 6. С. 84-89. 3) ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДИОЗ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ В I ТРИМЕСТРЕ) Боровиков И.О., Куценко И.И., Ермолаева А.С. Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 116-121.

	4) ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. РМЖ. Мать и дитя. 2018. Т. 1. № 1. С. 26-32. 5) БЕЛКИ-МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТАЦИИ Погорелова Т.Н., Куценко И.И., Бутова О.А., Гунько В.О., Никашина А.А., Аллилуев И.А. Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 42.
--	--

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» дано согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ЮУГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

« » _____ 2019 г

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства,
гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Куценко Ирина Игоревна

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
док. фил. наук, профессор

Ковелина Татьяна Афанасьевна

Адрес: 350063, Российская Федерация, Краснодарский Край,
г.Краснодар, ул.Седина, 4
Тел. +7 (861) 222-01-14
Сайт: <http://ksma.ru>
e-mail: luzum69@mail.ru



Стаценко Михаилу Евгеньевичу

Ковелина Т.А.