

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Аксененко Виктора Алексеевича 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. Увеличение количества операций кесарева сечения, привело к возрастанию частоты гнойно-воспалительных осложнений и по данным разных авторов, этот показатель варьируется от 8 до 50 %.

Гнойно-воспалительные осложнения по-прежнему занимают важное (13-15 %) место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности, несмотря на определенные успехи, достигнутые в борьбе с ними. Данный факт требует разработки новых и непрерывного совершенствования существующих методов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Гнойно-воспалительные осложнения после абдоминального родоразрешения представляют собой сложную и недостаточно изученную проблему, с вытекающими из нее медицинскими, социальными и экономическими последствиями как во всем мире, так и в России.

В настоящее время изучены особенности микробиоты и/или микробиома влагалищного биотопа. Однако практически отсутствуют данные о микробиоте полости матки, что является крайне важным, так как после оперативного вмешательства именно кластер условно-патогенных микроорганизмов, присутствующих в данном биотопе, может приводить к манифестации гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном

периоде. Глобальное нарастание множественной лекарственной устойчивости бактерий диктует необходимость настороженного отношения к эмпирическому назначению антибактериальных препаратов в послеродовом периоде у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения.

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. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

Для решения поставленной цели определены 7 задач.

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 многообразие существующих рекомендаций, их низкий уровень доказательности свидетельствует о необходимости продолжения исследовательских работ по определению наиболее оптимального метода или их комбинации для профилактики гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве. Учитывая многообразный микробный пейзаж родовых путей после родов, его зависимость от места и условий жизни женщины, возникшую мировую проблему антибиотикорезистентности, а также растущую частоту оперативного родоразрешения, становится особенно актуальным проведение локальных исследований по определению оптимального для матери и плода антибактериального препарата для проведения профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Так, 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 женщин. 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 с рубцом на матке после кесарева сечения ($p < 0,05$), по сравнению с первородящими, также аналогичные тенденции имелись по увеличению средних уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у пациенток с рубцом на матке, однако достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$), а средние уровни ИЛ-1РА и ТФР β достоверно снижались ($p < 0,05$) у данных пациенток.

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, а между средними уровнями ИЛ-1РА и ТФР β выявлена отрицательная коррелятивная связь умеренной силы.

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.

Эндометрий, в подавляющем большинстве, в третьей и четвертой группах не стерилен (88,0 % и 92,3 % соответственно). Отсутствие роста бактерий в эндометрии связано не со стерильностью биотопа, а с отсутствием технических возможностей для культивирования некоторых таксонов микроорганизмов. В эндометрии в исследуемых группах среди ФАБ доминируют КОС (44,0 %, 88,5 % соответственно), в частности, *S.epidermidis* (24,0 %, 42,3 % соответственно). В группе НАБ, в отличие от влагалищного биотопа, доминируют *Propionibacterium* spp. (36,0 %, 24,0 % соответственно). В эндометрии выявлена тенденция сужения родового разнообразия НАБ (3 таксона), по сравнению с отделяемым заднего свода влагалища в исследуемых группах (7 таксонов) и с минимальной обсемененности биоптатов эндометрия по сравнению с влагалищным биотопом.

При изучении статистически значимых корреляций между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе «влагалище – эндометрий» в третьей группе регистрируют 6 значимых коэффициентов корреляции, в четвертой — 4. В третьей и четвертой группах выявлена общая прямая корреляционная связь между *S.epidermidis* и *Propionibacterium* spp.

Наиболее эффективными препаратами в отношении НАБ, выделяемых из ЗСВ являлись имипенем и меропенем, в отношении КОС те же препараты, а также эртапенем, амоксициллин клавулановая кислота и цефаклор. Наибольшая чувствительность коринобактерий обнаружена для карбапенемов (имипенем, меропенем и эртапенем), амоксициллина

клавулановой кислоты и линезолида. Представители семейства *Enterobacterium* обладали наибольшей чувствительностью к карбопенемам и моксифлоксацину.

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.

Диссертация, как и автореферат, легко читаются, благодаря систематизации представленного материала и написанию грамотным, доступным для восприятия литературным языком. Иллюстрации также снабжены подробным описанием, что облегчает восприятие достаточно сложного излагаемого материала.

Работу завершают выводы и практические рекомендации, которые соответствуют ее теме и задачам.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на различных российских конференциях, конгрессах.

Результаты работы отражены в 5 публикациях, 3 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Научная новизна исследования.

Впервые изучены уровни ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1РА и ТФР β в эндометрии у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

Впервые изучена микробиота эндометрия у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

Доказано, что наличие микроорганизмов в эндометрии не определяет обязательность воспалительного процесса.

Впервые изучена коррелятивная связь между *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., коагулазо-отрицательными стафилококками (КОС),

S.aureus и средними уровнями ИЛ-8, ИЛ-1РА и ТФРβ в эндометрии у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения в анамнезе.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя. В диссертационной работе имеет место высокая степень обоснованности научных положений и выводов, которая реализована адекватным выбором автором как классических, так и современных методов комплексного анализа, достаточным и достоверным микробиологическим исследованием, а также проведенной статистической обработкой полученных результатов. В диссертации имеется 75 таблиц и 23 рисунка, иллюстрирующие как исходные данные, так и полученные результаты, с подробным их пояснением и характеристикой. По каждой главе сделаны выводы, что облегчает восприятие излагаемого материала. Выводы полностью обоснованы и из них вполне логично вытекают рекомендации, представленные автором по итогу проведенного исследования.

Теоретическая значимость и практическая ценность результатов исследования. Полученные соискателем данные расширяют имеющиеся представления о профилактике гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения. Определены современные факторы риска развития гнойно-воспалительных осложнений.

Эндометрий, в подавляющем большинстве, в третьей и четвертой группах не стерилен (88,0 % и 92,3 % соответственно). В эндометрии в исследуемых группах среди ФАБ доминируют КОС (44,0 %, 88,5 % соответственно), в частности, *S.epidermidis* (24,0 %, 42,3 % соответственно). В группе НАБ, в отличие от влагалищного биотопа, доминируют *Propionibacterium spp.* (36,0 %, 24,0 % соответственно). В эндометрии выявлена тенденция сужения родового разнообразия НАБ (3 таксона), по сравнению с отделяемым заднего свода влагалища в исследуемых группах (7 таксонов) и с минимальной обсемененности биоптатов эндометрия по сравнению с влагалищным биотопом.

Полученные данные по результатам антибиотикочувствительности доминирующих таксонов микробиоты влагалища свидетельствуют о множественной лекарственной устойчивости выделенных штаммов и ставят под сомнение целесообразность проведения эмпирической интраоперационной профилактики послеоперационных осложнений. Адекватность антибиотикотерапии должна базироваться на результатах ежегодного микробиологического мониторинга стационара.

Вопросы и замечания к работе

Принципиальные замечания по диссертационной работе Потаповой М.В. отсутствуют, за исключением незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не влияют на высокую оценку представленной диссертации.

Однако в рамках дискуссии возникает ряд вопросов:

1. Антибактериальная профилактика за 30 мин до операции может повлиять на результаты микробиологического исследования?
2. Влияет ли время пребывания в стационаре до родоразрешения на микробиоту влагалища?
3. Как изменяется микробиота влагалища и эндометрия после проведения антибиотикопрофилактики?

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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный

медицинский университет» Минздрава России

заведующий кафедрой акушерства

и гинекологии

Виктор Алексеевич Аксененко

355017, Ставропольский край, город Ставрополь, улица Мира, 310

Тел. +7(8652)716536, e-mail: aksenenko_@mail.ru

