

**Отзыв****официального оппонента****доктора медицинских наук, профессора Л.Н. Роговой****на диссертацию А.Н. Симоновой**

**«Значение эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляционного потенциала крови, цитокинового статуса в патогенезе острого сальпингоофорита и его гнойно-воспалительных осложнений», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология**

**1.Актуальность темы исследования**

Стабильно высокая заболеваемость воспалительной природы в органах малого таза у женщин разных стран, включая Россию, растущая частота поражений у женщин детородного возраста, высокий уровень – до 65 % инфекционных болезней половых органов, выявляемых на амбулаторном приеме, тяжелые инфекционные осложнения, приводящие к длительной потере трудоспособности, ухудшению качества жизни, ставят изучаемую проблему в разряд актуальных. Значимость проблемы еще более возрастает в связи с тем, что острое и хроническое воспаление придатков матки занимает лидирующую позицию среди причин бесплодия, невынашивания, внутриутробного инфицирования плода, а в ряде случаев и летальности, как матери, так и новорожденного.

Общепризнано, что одним из самых частых патологических процессов, развивающихся во всех органах и тканях при повреждении флогогенным фактором любой природы, является воспаление. Согласно современному представлению значимую роль в его патогенезе принадлежит сосудистому компоненту, определяющему манифестацию всех клинических симптомов этого типового патологического процесса. В современных условиях определение роли сосудистого компонента

производится на уровне продуктов эндотелиального происхождения. Синдром системного воспалительного ответа представляет собой симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов. Кроме того, одним из ведущих компонентов воспаления является иммунная составляющая и ее цитокиновое регулирование. В углублении воспаления существенная роль принадлежит усилению перексидации.

Общепринятые принципы и методы оценки тяжести не всегда позволяют достоверно прогнозировать риск гнойных осложнений. Более глубокое изучение механизмов развития воспаления и его осложнений, очевидно, может расширить диагностические, профилактические, прогностические и лечебные возможности при гнойно-воспалительных заболеваниях во всех органах и тканях, включая ткани органов малого таза.

Именно аспектам патогенетического обоснования прогностических параметров формирования и развития острого сальпингоофорита, гнойного tuboовариального образования, пельвиоперитонита, посвящена диссертационная работа Симоновой Антонины Николаевны, которая является своевременной и актуальной.

## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности результатов проведенного исследования определяется адекватным дизайном работы, необходимым для решения поставленных задач, объемом и репрезентативностью выборки обследованных при формировании которой были применены критерии включения и исключения. В рассматриваемой работе применены современные высокоинформативные методы исследования и математической статистики.

В соответствии с поставленными задачами было обследовано достаточно большое число - 127 пациенток, из них: 35 - с острым неосложненным сальпингоофоритом, 32 - с гнойным tuboовариальным образованием, 30 пациенток с пельвиоперитонитом до начала лечения, в период выраженных

клинических проявлений патологии, а также 30 здоровых женщин группы сравнения.

В ходе исследования использованы современные и адекватные задачам биохимические, иммунохимические, инструментальные, клинические и статистические методы. Современными методами оценена эндотелиальная функция путем определения биологически активных веществ с вазодилатирующими, вазоконстрикторными и росторегулирующими свойствами. Оценивался тромбогенный и антигемостатический потенциал крови, интенсивность пероксидации и антиоксидантного гомеостаза. Иммунохимическим методом выявляли содержание провоспалительных цитокинов.

На основании вышеизложенного следует отметить, что сформулированные выводы, основные положения и рекомендации вытекают из полученных автором результатов и их достоверность не вызывает сомнений.

### **3. Научная новизна и достоверность результатов**

В результате проведенного исследования получены новые и дополнены уже имеющиеся сведения о патофизиологии гнойно-деструктивных нарушений в области малого таза.

Впервые дана комплексная оценка механизмов реактивности путем определения уровня цитокинов, про- и антикоагулянтов, и биологически активных веществ эндотелиального происхождения с вазодилатирующим, вазоконстрикторным и росторегулирующим свойством, содержания белков острофазного ответа, интенсивности пероксидации и компонентов антиоксидантной защиты, как в норме, так и при патологии органов малого таза воспалительного генеза.

Определена связь степени выраженности этих показателей с тяжестью гнойно-деструктивных проявлений в малом тазу.

Показана роль провоспалительных цитокинов в развитии эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, влияет на сдвиги параметров коагуляционного потенциала.

Впервые выявлено, что при пельвиоперитоните на фоне увеличения содержания IL8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  увеличивается уровень TGF  $-\beta$ , что позволяет использовать определение этих цитокинов для мониторинга степени тяжести воспаления и прогнозирования гнойного осложнения.

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом наблюдений и тщательным анализом с привлечением статистических методов. Научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют материалам исследования, согласуются с его целью и задачами, теоретически и практически обоснованы.

#### **4. Научно-практическая значимость результатов исследования**

На основании полученных данных расширяются и углубляются представления о патогенезе острого сальпингоофорита и его гнойных осложнений. Полученные результаты имеют не только теоретическое, но и большое практическое значение.

В результате оригинального методологического подхода, позволяющего на современном, научно-методическом уровне многопланово оценить механизмы реактивности, ведущие факторы, как повреждения, так и защиты патогенетически обосновать роль показателей эндотелиальной дисфункции, цитокинового регулирования, уровня белков острофазного ответа и показателей гемостатического потенциала в прогнозировании течения и исходов острого сальпингоофорита.

Для установления неблагоприятного течения острого сальпингоофорита целесообразно определять маркеры эндотелиальной дисфункции, наиболее информативным из них является нитрит крови и мочи. Кроме того, неблагоприятным признаком гнойно-воспалительных осложнений является избыточное накопление гидроперекисей липидов, малонового альдегида, молекул средней массы, компонентов комплемента, церуллоплазмина, IL-8,

TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и увеличения уровня TGF- $\beta$ .

### **5. Апробация диссертации и внедрение результатов в практику**

Результаты диссертационного исследования прошли широкую апробацию и были доложены или представлены на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием, Международном медицинском конгрессе, международных конференциях, школах. По теме диссертации опубликовано 26 работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Результаты работы используются при проведении практических занятий и чтении лекций в процессе обучения студентов на кафедрах патологической физиологии имени академика А.А. Богомольца, патологической анатомии. Данные диссертационного исследования включены в методическое обеспечение лекций и практических занятий для клинических ординаторов, интернов, слушателей, обучающихся по направлению подготовки «Акушерство и гинекология», а также в научно-исследовательскую работу кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России. Материалы исследования внедрены в практику диагностической и лечебной работы отделений гинекологического профиля и клинической лаборатории ГУЗ Саратовская городская клиническая больница №8.

По результатам исследования получено удостоверение на рационализаторское предложение «Метод прогнозирования развития гнойного осложнения острого сальпингоофорита».

### **6. Связь темы с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Номер государственной регистрации № 01200959766.

### **7. Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа соответствует современному научному

уровню, написана в классическом стиле на 190 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель включает 371 источник, из которых 255 – отечественные и 116 – работы зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 20 таблицами, рисунком и схемами.

Следует отметить последовательность изложения материала. Главы и разделы логично связаны и подчинены основной цели и задачам исследования.

Во введении автором отмечена актуальность проведенного исследования, четко сформулированы цель и задачи, а также достаточно полно отражена научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы логично выстроен, написан хорошим литературным языком, обосновывает необходимость исследования общих закономерностей и механизмов эндотелиальной дисфункции, сдвигов коагуляционного потенциала крови, цитокинового, метаболического статусов при остром сальпингоофорите, гнойном tuboовариальном образовании, пельвиоперитоните для патогенетического обоснования прогностических параметров развития гнойно-воспалительных осложнений острого сальпингофорита.

Глава «Материал и методы исследования» содержит четкое описание объектов и дизайна исследования. Дана клиническая характеристика групп пациенток и методов их обследования. Подробно представлены методы исследования, использованные в работе. Следует отметить, что в работе использованы современные и адекватные методы статистической обработки, что позволило автору получить достаточную и доказательную информацию для решения поставленных задач.

В третьей главе изложены результаты исследования закономерностей и особенностей развития эндотелиальной дисфункции и

сдвигов коагуляционного потенциала крови при остром сальпингоофорите и его гнойно-воспалительных осложнениях. Сравнительная оценка результатов позволила установить общую закономерность повышения уровней простациклина, фактора Виллебранда, васкуло-эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, метаболитов оксида азота в крови пациенток при остром сальпингоофорите, гнойном tuboовариальном образовании, пельвиоперитоните, которая свидетельствует о важной роли нарушений функций эндотелия в патогенезе гнойно-воспалительных поражений придатков матки. Результаты проведенных исследований позволили выявить дополнительные прогностические критерии развития указанных гнойно-воспалительных осложнений острого сальпингоофорита, которыми оказались простациклин, фактор Виллебранда, васкуло-эндотелиальный фактор роста. Особенностью гнойного tuboовариального образования является избыточное накопление нитритов в сыворотке крови и моче.

В третьей главе убедительно показано, что развитие эндотелиальной дисфункции при остром сальпингоофорите, гнойном tuboовариальном образовании, пельвиоперитоните патогенетически взаимосвязано с гиперкоагуляционными сдвигами, о чем свидетельствовали укорочение АЧТВ, увеличение протромбинового индекса, содержания Д-димера, РФМК, коррелирующие с накоплением в крови пациенток маркеров эндотелиальной дисфункции (васкуло-эндотелиальный фактор роста, простациклин) и тяжестью клинических проявлений патологии. При развитии гнойного tuboовариального образования и пельвиоперитонита гиперкоагуляционные нарушения сопровождаются снижением фибринолитической активности крови пациенток.

В 4 главе дана оценка общим закономерностям и отличительным чертам механизмов развития синдрома системного воспалительного ответа при остром сальпингоофорите, гнойном tuboовариальном образовании, пельвиоперитоните: сдвигам белкового спектра и цитокинового профиля периферической крови, активности процессов липопероксидации, тяжести

аутоинтоксикации. Результаты исследования показали, что общей закономерностью сдвигов цитокинового статуса при остром сальпингоофорите и его гнойно-воспалительных осложнениях является увеличение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Особенностью цитокинового профиля крови при гнойном tuboовариальном образовании и пельвиоперитоните является увеличение уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

Анализ полученных результатов не оставляет сомнений в том, что изменения цитокинового статуса играют роль ведущего патогенетического фактора развития эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при изученных формах патологии. Кроме того, в работе обнаружена взаимосвязь между нарастанием уровней позитивных, снижением содержания негативных маркеров системного воспалительного ответа и развитием эндотелиальной дисфункции, прокоагулянтных сдвигов при остром сальпингоофорите и его гнойно-воспалительных осложнениях. В четвертой главе проанализирована прогностическая значимость особенностей изменения содержания острофазных белков при развитии гнойного tuboовариального образования и пельвиоперитонита.

При остром сальпингоофорите и его гнойно-воспалительных осложнениях выявлены накопление продуктов липопероксидации, молекул средней массы, снижение активности каталазы в крови. Обнаруженная взаимосвязь увеличения содержания в крови пациенток гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, молекул средней массы, накопления маркеров эндотелиальной дисфункции, уменьшения АЧТВ, нарастания времени фибринолиза, тяжести клинических проявлений патологии свидетельствует о важной роли активации процессов липопероксидации, развития аутоинтоксикации в патогенезе эндотелиальной дисфункции и сдвигов коагуляционного потенциала крови при указанных формах воспалительного поражения придатков матки.

Завершается диссертация обсуждением полученных результатов, в



котором отражены наиболее важные моменты работы. Обращает на себя внимание способность автора к логическому обобщению результатов собственных исследований и данных литературы.

Выводы, сформулированные в диссертации, вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным задачам.

Диссертация включает практические рекомендации, которые могут быть использованы врачами акушерами-гинекологами в клинической практике.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

В процессе рецензирования диссертационной работы возникло ряд замечаний стилистического характера, которые не влияют на общую положительную оценку рассматриваемого исследования. В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В третьем выводе делается акцент на то, что в формировании гнойных осложнений сальпингофорита особенно выделяется увеличение уровня трансформирующего фактора роста. Какой биологический смысл и механизм его действия при гнойных осложнениях?
2. Как вы полагаете, почему при гнойных осложнениях сальпингофорита значимо изменяется уровень церуллоплазмина?
3. Какой из изучаемых показателей, по Вашему мнению, является ведущим прогностическим фактором формирования гнойно-воспалительных осложнений при сальпингофорите?

#### Заключение

Таким образом, диссертация Симоновой А.Н. «Значение эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляционного потенциала крови, цитокинового статуса в патогенезе острого сальпингофорита и его гнойно-воспалительных осложнений» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой установлены общие закономерности и

механизмы эндотелиальной дисфункции, сдвигов коагуляционного потенциала крови, цитокинового, метаболического статусов при остром сальпингоофорите, гнойном тубоовариальном образовании, пельвиоперитоните, патогенетически обоснованы прогностические параметры развития гнойно-воспалительных осложнений острого сальпингоофорита.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости, объему проведенных исследований диссертация Симоновой Антонины Николаевны «Значение эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляционного потенциала крови, цитокинового статуса в патогенезе острого сальпингоофорита и его гнойно-воспалительных осложнений» полностью соответствует требованиям п. 9 Положения ВАК РФ, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент,  
заведующий кафедрой патологической физиологии  
ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России,  
специальность 14.03.03-патологическая физиология,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Рогова Людмила Николаевна

400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д.1, п.3, эт.3, к.3-40.

Телефон:+7 (8442) 38-53-64

e-mail: post@volgme.ru



17.02.18