

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Петрова Юрия Алексеевича на диссертацию Бухаровой (Морозовой) Натальи Игоревны на тему: «Нарушения лактационной функции у женщин с послеродовыми кровотечениями (патогенез, прогнозирование, ранняя диагностика, коррекция нарушений)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность избранной темы.

Несмотря на то, что в современной медицинской литературе представлено достаточное количество результатов научных исследований, посвященных изучению нарушений лактационной функции, методам их прогнозирования и ранней диагностики, вопрос коррекции мероприятий остается актуальным. Нарушения лактационной функции молочных желез тесно связаны с грудным вскармливанием.

В последние десятилетия в мире, согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), уменьшается количество детей, получающих исключительно грудное вскармливание. Из 135 миллионов детей, рождающихся каждый год, 45 % находятся на грудном вскармливании и из них 38 % матерей практикуют исключительно грудное вскармливание в течение первых шести месяцев.

Грудное вскармливание является наилучшим способом питания младенцев, а грудное молоко представляет собой оптимальную пищу для новорожденных, так как содержит питательные элементы, необходимые для здорового развития детей, и антитела, помогающие защитить малышей от распространенных детских болезней.

Несомненно, за последние десятилетия достигнуты определенные успехи в лечении нарушений лактационной функции. Однако существует немало вопросов связанных с особенностями нарушений лактационной функции у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе, беременность, которых осложнилась присоединением коронавирусной инфекции. Остаются неизученными особенности гипофизарно-гонадной и гипофизарно-адренкортикальной систем (пролактин, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона,

Вз. № 601/3-Р

15.08.2023

эстрадиола, адренкортикотропного гормона, кортизола); показателей клеточного ответа (активность моноцитов крови) и цитологического состава молозива; секреторной активности молочных желез (содержание щелочной фосфатазы и миелопероксидазы) в процессе лактогенеза; характеристики клеточного ответа в процессе формирования альвеол молочных желез; значения перекисного окисления липидов; показателей кровотока в молочных железах; характеристики качественного состава грудного молока; показателей инволюторных процессов матки; данных психологического статуса; показателей гемостаза крови у беременных и родильниц, перенесших коронавирусную инфекцию во время беременности; данных рентгенографии грудной клетки и компьютерной томографии, эхокардиографии и пульсоксиметрии; показателей полимеразной цепной реакции у беременных и родильниц с коронавирусной инфекцией, что не позволяет разработать и внедрить эффективный комплекс корректирующих мероприятий.

Таким образом, проблема, решаемая в диссертационной работе Бухаровой (Морозовой) Н. И., актуальна и по своей значимости соответствует уровню докторской диссертации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Концепцией диссертационной работы явилась гипотеза о нарушении лактации вследствие перенесенных послеродовых кровотечений, связанных с разработкой ультразвуково-цитоморфологических параллелей, с последующим определением секреторной активности молочных желез и психоэмоционального статуса, что позволило своевременно выявить у женщин с послеродовыми кровотечениями нарушения лактационной функции, а разработка и внедрение научно-обоснованной программы прогнозирования, ранней диагностики и корректирующих мероприятий с проведением психологической адаптации, применением фиточая и ультразвуковой терапии позволит нормализовать психоэмоциональный статус, увеличить продукцию молока и улучшить микроциркуляцию в молочных железах, что может способствовать в дальнейшем снижению частоты нарушений лактационной функции у женщин с послеродовыми кровотечениями. Согласно сформулированной концепции автором определены цель и задачи. Целью исследования было снизить частоту

нарушений лактации при послеродовых кровотечениях, в том числе у родильниц, перенесших во время беременности COVID-19, путем разработки научно-обоснованной программы прогнозирования, ранней диагностики и коррекции нарушений лактационной функции у данной категории пациенток.

Избранные направления работы и методы исследования в полной мере соответствуют выбранной цели и поставленным задачам. Выполненное исследование характеризовалось как когортное, проспективное, контролируемое с элементами ретроспективного анализа. Формирование групп и подгрупп с целью эффективности корригирующих мероприятий проводилось с соблюдением рандомизации и простого слепого метода. В диссертации четко определены предмет и объект исследования, сформулированы и последовательно выполнены задачи. Основные положения и выводы представленной диссертационной работы подтверждаются современными методами статистического анализа и логически завершают работу.

Задачи исследования определены в соответствии с поставленной целью и касаются прежде всего изучения: частоты и основных факторов риска ранних нарушений лактации у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, путем проведения ретроспективного анализа 2000 карт родов родильниц с нарушенной лактацией; изучения особенностей гормонального фона (уровень пролактина, гормонов гипофизарно-гонадной, гипофизарно-адренкортикальной систем и определения их корреляционных взаимосвязей) у женщин с нарушениями лактации вследствие послеродовых кровотечений, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности; особенностей морфологических типов молочных желез по данным ультразвукового исследования и цитоморфологического состава секрета молочных желез у женщин с послеродовыми кровотечениями (в том числе перенесших COVID-19) в пуэрперальном периоде; секреторной активности молочных желез у родильниц (содержание щелочной фосфатазы и миелопероксидазы); содержания железосвязывающих белков у родильниц с послеродовыми кровотечениями, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности; изучения особенностей кровообращения в молочных железах женщин; особенностей психоэмоционального статуса родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе после COVID-19; анализа количественных и качественных показателей лактации у родильниц с послеродовыми

кровотечениями, в том числе перенесших COVID-19. На этой основе выявлены основные звенья механизма развития нарушений лактационной функции, разработана и применена на практике программа прогнозирования, ранней диагностики, направленная на корригирующие мероприятия и проведена оценка ее эффективности.

Методологический аппарат подобран грамотно, соответствует поставленным задачам, что позволило диссертанту сформулировать обоснованные выводы и четкие практические рекомендации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность результатов исследования определяется корректным дизайном исследования, достаточным объемом изучаемых групп, применением адекватных поставленным задачам математических и статистических методов обработки данных, грамотном выборе информативных современных методов обследования, что свидетельствуют о высоком научно-методическом уровне работы.

Все выполненные исследования являются результативными для решения поставленных задач и достижения цели научно-исследовательской работы. Наряду с этим, достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных методов математического анализа, что подтверждает значимость полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы заключается в уточнении представления о влиянии послеродовых кровотечений на патологическое течение лактогенеза (свидетельство о рационализаторском предложении ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР № 6570 от 03.06.2022).

Впервые установлена связь нарушений лактации и послеродовых кровотечений у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности.

Расширены представления о частоте и факторах риска возникновения нарушений лактации у женщин с послеродовыми кровотечениями, что позволило разработать метод прогнозирования данных нарушений.

Подтверждена связь между уровнями пролактина, гормонами гипофизарно-гонадной и гипофизарно-адренкортикальной систем и процессом становления лактации и уточнен ряд корреляционных взаимосвязей данных показателей.

Впервые изучена секреторная активность молочных желез в динамике лактогенеза у женщин с послеродовыми кровотечениями и установлены параллели между морфологическими типами молочных желез и цитоморфологической картиной секрета молочных желез на этапе раннего лактогенеза у женщин с послеродовыми кровотечениями, что легло в основу рекомендаций по ранней диагностике нарушений лактационной функции цитоморфологическим методом.

Впервые изучены клиничко-ультразвуковые параллели нарушений лактации и инволюторных процессов матки, что позволило включить раннюю диагностику и лечение субинволюции матки в комплекс мероприятий, способствующих полноценному становлению лактации.

Диссертант, на основании проведенных исследований, разработал и внедрил научно-обоснованную программу прогнозирования, ранней диагностики и коррекции нарушений лактационной функции у родильниц с послеродовыми кровотечениями, и оценил ее эффективность.

Проведенный сравнительный анализ эффективности применения разработанной программы прогнозирования, ранней диагностики и корригирующих мероприятий у женщин с послеродовыми кровотечениями, в том числе, перенесших COVID-19 во время беременности, показал высокую его эффективность.

Практическое значение полученных результатов исследования позволило расширить сведения об особенностях гормонального фона (уровень пролактина, гормонов гипофизарно-гонадной, гипофизарно-адренокортикальной систем) у женщин с нарушенной лактацией, вследствие послеродовых кровотечений, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности. Диссертант доказал роль послеродовых кровотечений и коронавирусной инфекции в нарушении становления биологической системы «мать-новорожденный» по основному связующему звену – грудное вскармливание.

Научно-практическая целесообразность обусловлена изучением психоэмоционального статуса у родильниц с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе после коронавирусной инфекции. Автор доказал, что продолжительность лактации у женщин на фоне перенесенных послеродовых кровотечений зависит от степени нарушений лактации и влияния коронавирусной инфекции.

Отмечена прогностическая целесообразность исследования структуры молочных желез у пациенток с послеродовыми кровотечениями, более выраженная у пациенток, перенесших COVID-19 во время беременности. Диссертант выявил отсутствие структурной дифференцировки ткани молочной железы (незавершенность маммогенеза) и характерный «переходный» тип мазка секрета молочных желез родильниц, перенесших послеродовые кровотечения с параллельным изучением показателей миелопероксидазы, щелочной фосфатазы и дефицитом железосвязывающих белков, витаминов С, D, В₁₂ в сыворотке крови с целью прогнозирования, ранней диагностики и корректирующих мероприятий, обусловленных нарушенной лактацией. Для реографических исследований характерны нарушения тонуса сосудов и затруднение притока крови, что проявилось малым углом подъема систолической волны и замедленным ее подъемом, изменением высоты подъема основной волны.

Для практического здравоохранения автором разработана программа прогнозирования, ранней диагностики и корректирующих мероприятий нарушений лактационной функции у женщин с послеродовыми кровотечениями, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности, воздействующая на основные механизмы нарушения формирования лактационной функции и оптимизацию становления лактации, что способствует снижению частоты нарушений лактации, улучшению качественных и количественных показателей грудного вскармливания (свидетельство о рационализаторском предложении ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР № 6539 от 27.01.2022).

Результаты научно-практического исследования внедрены в работу родильных отделений и перинатальных центров ряда учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Материалы диссертационного исследования были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях с международным участием, а также освещены в научных работах. По теме диссертации опубликовано 32 печатные работы, в том числе 11 статей в научных изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки ДНР.

Разработаны и внедрены 3 рационализаторских предложения.

Структурно работа состоит из семи глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Текст работы изложен на 316 страницах, из которых 277 занимают основной объем диссертации. Библиографический список содержит 306 наименований, в том числе 210 – кириллицей и 96 – источника зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 60 таблицами.

Во *введении* автор раскрывает актуальность научной работы, цель и задачи, новизну, значение работы для науки и практики. Освещены личный вклад соискателя в получении результатов исследования, результаты апробации и внедрения разработанных методик в практику.

В первой главе диссертации проведен обзор литературы, автором раскрыты современные положения о становлении лактационной функции при физиологическом и патологическом течении беременности и родов. Раскрыты данные о методах прогнозирования, ранней диагностики нарушений лактации. Глубокое изучение вопроса позволило автору сформулировать концепцию работы, разработать грамотный дизайн исследования, определить его методологию. Представлены современные взгляды на профилактику и лечение нарушений лактации.

Данная глава состоит из трех подразделов и базируется на изучении и анализе достаточного количества (306) источников научной литературы.

Вторая глава описывает материалы и методы исследования. Диссертантом подробно описаны принципы формирования групп пациенток, выбор и правила оценки психологических методик, получения клинических данных, особенности сбора биологического материала, методы статистической обработки полученных данных. Следует отметить корректность выбранного дизайна, состоящего из трех последовательных этапов, позволивших автору провести подробный анализ причин развития нарушений лактации. Наряду с этим, представлены и описаны выбранные методы исследования.

В *третьей* главе диссертант отразил результаты ретроспективного исследования родильниц с нарушением лактационной функции. Проведена оценка акушерского, гинекологического, соматического анамнеза, течения гестационного периода, родов и послеродового периода. В данной главе автор подробно анализирует материал для выявления факторов риска развития

нарушений лактационной функции у рожениц с послеродовыми кровотечениями.

В *четвертой* главе представлены особенности гормональных аспектов лактогенеза и клеточные механизмы нарушений лактации у женщин с послеродовыми кровотечениями, связанные с процессом формирования альвеол молочных желез. Автор рассмотрел характеристику гормонов у женщин с нарушенной лактацией и отметил развитие альвеолярной структуры паренхимы молочной железы и цитологический состав молозива. Исследование секреторной активности молочных желез у женщин с послеродовыми кровотечениями позволило выявить клеточный ответ молочных желез у женщин с нарушенной лактацией относительно ее уровня.

Пятая глава открывает патогенетическую часть работы и посвящена анализу перекисного окисления липидов и кровотока в молочных железах при нормальной лактации и ее нарушениях. В данной главе показано, что имеет место повышение перекисного окисления липидов, на фоне изменения активности антиокислительной системы у рожениц с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, по сравнению с группой рожениц с достаточной лактацией. Установлены выраженные нарушения регионального кровотока у женщин, перенесших послеродовые кровотечения при нарушенной лактации и отмечена важность своевременного опорожнения молочных желез для усиления кровотока в них.

В *шестой* главе приведены данные об особенностях лактационной функции, качественного состава грудного молока у пациенток с послеродовыми кровотечениями и их психологический статус. Диссертантом отмечено, что уровень белка в группе женщин с нарушенной лактацией в 1-е сутки в сравнении с женщинами с достаточной лактацией был значительно ниже. Имела место динамика снижения содержания белка и фосфора в грудном молоке, в то время как количество магния и цинка в контрольной группе значительно не увеличивалось, но было меньше по сравнению с основной группой. Содержание кальция и железа оставалось стабильным, в то время как у женщин при нарушенной лактации содержание железа снижалось. В группе женщин с послеродовыми кровотечениями оказался достоверно выше процент матерей, кормивших детей до 3 месяцев, а в контрольной группе женщин статистически достоверно больше продолжали грудное вскармливание до 6 месяцев – 40 (80 %) и до 12 месяцев жизни ребенка –

10 (20 %). Родильницы, перенесшие послеродовые кровотечения, у которых развились нарушения лактации, являются группой риска по развитию послеродовой депрессии, что диктует необходимость проведения психологической работы для адаптации этих женщин после родов. Диссертант считает, что у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, как психологическая дезадаптация негативно сказывается на показателях лактации, так и наоборот, нехватка молока ухудшает психологическое состояние родильницы, усугубляя имеющиеся проблемы.

В *седьмой* главе представлены клинико-ультразвуковые параллели нарушений лактационной функции и инволюторных процессов матки. Диссертантом установлено, что у родильниц с нарушенной лактацией не происходит структурная дифференцировка ткани молочных желез, поэтому маммогенез считается незавершенным, что свидетельствует об отрицательном влиянии послеродовых кровотечений на лактационную функцию молочных желез. У родильниц с послеродовыми кровотечениями отмечалось достоверное увеличение объема тела матки по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Объем матки у женщин с нарушенной лактацией был в 1,5 раза больше (7,1 см³), чем у женщин с достаточной лактацией (4,4 см³). Субинволюция матки чаще наблюдалась у женщин, которые во время данной беременности перенесли коронавирусную инфекцию – 53,3 %, что в 2,5 раза чаще по сравнению с женщинами, где коронавирусная инфекция не наблюдалась.

Данные анализа, представленные в четвертой, шестой и седьмой главах, легли в основу сформулированной собственной концепции механизма развития нарушений лактации, обусловленных послеродовыми кровотечениями. Сформулированная концепция механизма развития нарушений лактации при послеродовых кровотечениях выделяет ранее неизученные его звенья – гормональные нарушения, клеточные механизмы нарушений лактации, связанные с процессом формирования альвеол молочных желез, качественный состав грудного молока, психологический статус, нарушения инволюторных процессов матки и низкая морфофункциональная дифференцировка ткани молочных желез.

В *восьмой* главе рассмотрены особенности нарушений лактации у пациенток с коронавирусной инфекцией. У родильниц, беременность которых не осложнилась присоединением коронавирусной инфекции отмечалась I степень нарушений лактации и агалактия наблюдалась у 1,9 % женщин.

У родильниц с нарушенной лактацией вследствие послеродовых кровотечений, перенесших COVID-19, наблюдалось преобладание III степени нарушений лактации и агалактия регистрировалась в 12,5%.

В *девятой главе* рассмотрена эффективность разработанного комплекса корригирующих мероприятий нарушений лактации у пациенток с послеродовыми кровотечениями, в том числе и женщин, перенесших коронавирусную инфекцию. Разработанная программа прогнозирования, ранней диагностики и коррекции нарушений становления лактации у женщин с послеродовыми кровотечениями является патогенетически обоснованной, ее практическое применение привело к увеличению объема секреции молока в 1,6 раза на 3-и сутки после родов, по сравнению с подгруппой, получавшей традиционное лечение, и в 2,1 раза – к 6-м суткам; удлинению периода грудного вскармливания в среднем на $3,8 \pm 0,7$ недель у родильниц с послеродовыми кровотечениями, а при перенесенном во время беременности COVID-19 – на $2,5 \pm 0,9$ недель. Снижение частоты нарушений лактации отмечено на 48,4 % и на 42,2 % соответственно.

Диссертант отметил, что под влиянием разработанного комплекса корригирующих мероприятий увеличилось количество кормящих женщин до 6 месяцев – 75,5 %. Среди женщин, перенесших COVID-19, кормили до 6 месяцев 57,7 %, что демонстрирует достижение цели, поставленной автором.

Содержание автореферата диссертации соответствует тексту работы, раскрывая его основные положения. Структура автореферата соответствует Типовому регламенту представления к защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и проведения заседаний в советах на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

В *заключении* автор провел систематизированный анализ полученных данных и обосновал выводы.

Таким образом, выводы, полученные в процессе диссертационного исследования, в полной мере соответствуют содержанию диссертации и поставленным задачам. Практические рекомендации являются обоснованными и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Замечания

При ознакомлении и проведении анализа диссертационная работа производит положительное впечатление. Существенных замечаний нет. В процессе рецензирования представленной диссертационной работы были выявлены замечания:

- излишняя детализация данных ретроспективного анализа;
- встречается ряд стилистических ошибок.

Имеющиеся замечания по оформлению диссертационной работы не умаляют значимость проведенного научного исследования.

В рамках научной дискуссии хотелось бы услышать ответы диссертанта на следующие вопросы:

1. Какими ультразвуковыми характеристиками Вы можете подтвердить отрицательное влияние послеродовых кровотечений на лактационную функцию?

2. Как Вы считаете, почему средняя степень тяжести выраженности тревожного расстройства у пациенток с нарушенной лактацией встречалась редко?

3. В Вашей работе Вы пришли к заключению, что между инвалюторными процессами матки и нарушением лактационной функции существует связь. Уточните, на основании каких данных?

Заключение

Диссертационная работа Бухаровой (Морозовой) Натальи Игоревны на тему: «Нарушения лактационной функции у женщин с послеродовыми кровотечениями (патогенез, прогнозирование, ранняя диагностика, коррекция нарушений)» является самостоятельным завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором получены новые, ранее не изученные, научно обоснованные результаты, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение.

Проведенный анализ работы, позволяет утверждать, что по актуальности, новизне, объёму, методическому обеспечению, научному и практическому значению диссертационная работа Бухаровой (Морозовой) Натальи Игоревны на тему: «Нарушения лактационной функции у женщин с послеродовыми

