

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Аполихиной Инны Анатольевны на диссертацию Суханова Антона Александровича на тему «Восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность работы

Показатели рождаемости населения являются важнейшим интегральным критерием социально-экономического благополучия государства. Учитывая снижение доли репродуктивного населения и роста инфертильности в Российской Федерации, необходим поиск алгоритма восстановления репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) на прегравидарном этапе. Несмотря на накопленный опыт диагностики и лечения ХЭ, продолжают оставаться вопросы взаимосвязи воспалительного и иммунологического звена в патогенезе заболевания, методов повышения эффективности лечения и прогноза наступления беременности и живорождения.

При анализе русскоязычных и зарубежных литературных источников рекомендации по лечению хронического эндометрита и механизмов восстановления фертильности остаются предметом многочисленных исследований и дискуссий. Разнообразие уникального микробиоценоза полости матки при ХЭ, сочетание признаков воспалительной инфильтрации в эндометрии, микроциркуляторные нарушения и оксидативного стресса в нем, являются поводом для поиска новых, патогенетически обоснованных стратегий терапии эндометрита на прегравидарном этапе.

Учитывая высокую распространенность вирусных инфекций, их влияние на иммунную систему и роль в патогенезе ХЭ, актуально проведение диссертационного исследования для оценки комплексного лечения ХЭ

природными антимикробными пептидами и цитокинами. При этом прогнозирование частоты наступления спонтанной беременности после программ вспомогательных репродуктивных технологий, живорождения у женщин с ХЭ после комплексного лечения ранее не проводилось и, несомненно, является значимым для отечественной медицины, что обусловило выбор темы диссертационного исследования.

Научная новизна

Современная научная концепция о бесплодии маточного происхождения в диссертационной работе дополнена новыми сведениями о патогенетических детерминантах нарушения репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом, новом методе оценки функциональной активности эндометрия при хроническом эндометрите с помощью лазерного конверсионного тестирования, комплексном лечении хронического эндометрита и восстановлении репродуктивной функции в прегравидарном периоде, основанных на патогенетическом подходе, предикторах восстановления фертильности в результате лечения, особенностях морфологического строения хориона и плаценты при благоприятных и неблагоприятных исходах беременности у пациенток с хроническим эндометритом.

Диссертационное исследование базируется на большом числе - 3159 пациенток, включенных в исследование и длительном периоде наблюдения, сравнительном анализе выбранных параметров с помощью методов статистического анализа, нейросетевой технологии и строгих критериев включения и исключения.

Количество исследуемых пациенток в каждой группе обосновано и достаточно для получения статистически значимых результатов. Сформулирован дизайн исследования, который успешно реализован автором. Новизна и достоверность полученных результатов, сформулированных выводов не вызывает сомнений. Впервые доказана комплексная

патогенетическая основа бесплодия, обусловленного ХЭ – морфологические изменения в эндометрии и нарушение его рецептивности обусловлены персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией и субклиническим воспалением, возникающим в результате повышения активности провоспалительного звена локального иммунитета с увеличением концентрации интерлейкинов преимущественно ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α (в 1,5–2 раза), что приводит к нарушению функции эндометрия – снижению оксигенации, его пролиферативной активности и структурированности по данным спектрометрии эндометрия.

Доказано влияние комплексного лечения хронического эндометрита с использованием локальной терапии иммуномодулирующим средством на наступление беременности и живорождение как в естественных циклах, так и в программах ЭКО с криопереносом, что подтверждено патентами (Патент №2821759 от 26.06.2024; Патент №2821766 от 26.06.2024). Автором изучены функциональные характеристики эндометрия и разработаны критерии его готовности к имплантации эмбриона у пациенток с бесплодием маточного происхождения с помощью нового метода диагностики – лазерного конверсионного тестирования и разработан алгоритм прогноза наступления спонтанной беременности (Патент №2823490 от 20.12.2023). Разработка модели прогноза наступления спонтанной беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, равно как и в результате ЭКО, с помощью нейросетевой технологии является инновационным (Программа для ЭВМ. Свидетельство №204615108 от 01.03.2024. Свидетельство №204615109 от 01.03.2024).

По материалам диссертационного исследования автором опубликовано 23 печатные работы, из них 19 – в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, и 4 статьи в научных изданиях, включенных в базу РИНЦ. В процессе исследования зарегистрированы 2 базы

данных, 2 свидетельства о государственной регистрации программы ЭВМ, получено 5 патентов на изобретения.

Степень достоверности и обоснованности научных положений

Обоснованность научных положений определяется адекватным планированием и проведением исследования, репрезентативной выборкой обследованных, использованием комплексного подхода в изучении патогенетически обоснованных причин ХЭ при бесплодии. Основные положения аргументированы, статистически значимы, конкретны, отражают суть выполненного исследования и не вызывают возражений.

Сформулированные выводы диссертации базируются на полученных автором научных данных и являются результатом их логичного обобщения и систематизации. Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и могут использоваться в практической деятельности.

Диссертационное исследование Суханова А.А. имеет большую теоретическую значимость, заключающуюся в расширении представлений о лечении ХЭ у женщин с инфертильностью, течении и исходов беременностей в зависимости от метода терапии на прегравидарном этапе, о факторах, влияющих на осложнения беременностей. В практическом аспекте исследования имеют значение, т.к. разработанный патогенетический подход к лечению хронического эндометрита и восстановлению репродуктивной функции, а также разработанные инструменты прогноза для оценки вероятности наступления спонтанной беременности и живорождения в результате ЭКО, позволят улучшить репродуктивные показатели у пациенток с хроническим эндометритом.

Общая характеристика работы

Структура диссертации традиционна: работа представлена на 256 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав

собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включившего 216 источников, из них 99 отечественных, 117 – зарубежных авторов. Диссертационная работа проиллюстрирована 114 таблицами и 38 рисунками.

Цель работы масштабна, соответствует теме докторской диссертации, отражает решение крупной научной проблемы - определить детерминанты бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом и с патогенетических позиций научно обосновать новую стратегию терапии хронического эндометрита на прегравидарном этапе, направленную на восстановление репродуктивной функции, и оценить ее эффективность с учетом предикторов успеха лечения.

Задачи работы раскрывают цель исследования и полностью охватывают рассматриваемую проблему. Работа выполнена на большом фактическом материале, проанализированы этапы прегравидарной подготовки, течения и исходы спонтанных беременностей, а также с помощью программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Во введении аргументирована актуальность избранной темы, обоснованы цели и задачи работы, определены новизна, практическая и теоретическая значимость, основные положения диссертации и личный вклад автора в настоящее исследование.

Первая глава написана в соответствии с современными требованиями и раскрывает состояние изученности заявленной темы. В данной главе аргументированы мотивы проведения настоящего исследования, вскрыты научные противоречия и проблемы, касающиеся вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и прогноза восстановления репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

Глава написана грамотным научным языком, с использованием большого арсенала современных данных литературы.

Во 2 главе детально описаны дизайн исследования, методики, использованные в работе (приведены схемы инструментальных методов

исследования). Подробно описаны методы статистической обработки данных, приведена методика нейросетевой технологии (искусственного интеллекта) для оценки вероятности прогноза наступления беременности, ее течения и исхода.

В 3 главе дана оценка эпидемиологической распространенности бесплодия и хронического эндометрита как на региональном, так и на федеральном уровне, в связи с чем еще раз подчеркнута необходимость проведения данного исследования.

Основные результаты исследования изложены в 4, 5, 6, 7, 8 главах. Подробно проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза у всех пациенток (3159), разобраны по нозологиям экстрагенитальные заболевания, выявлены методом многофакторного логистического регрессионного анализа, факторы риска развития хронического эндометрита у пациенток с бесплодием. В 5 главе проведен анализ комплексной терапии ХЭ у пациенток, получавших антибактериальную, иммуномодулирующую терапию на гестагенной поддержке, где доказано увеличение вероятности наступления спонтанной беременности в 2 раза, а у пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более – в 6,4 раза по сравнению с терапией только АБ, при этом основное действие связано с приемом комплекса природных пептидов и цитокинов, дидрогестерон же оказывал существенно меньшее влияние, проведена оценка 2 курсов терапии цитокинами с интервалом 1–1,5 месяца и показано увеличение частоты наступления беременности ещё в 1,2 раза, а живорождения в 1,4 раза в сравнении с одним курсом. Данная оценка проведена и в группе женщин с немедикаментозным методом лечения, где эффективность менее значима.

Частота потерь беременности в сроке до 12 недель была ниже в 2 раза, а при дополнении дидрогестероном – в 3 раза в группе с применением антимикробных пептидов и цитокинов (АМПЦ)/гестаген/антибиотик (АБ), риск преждевременных родов (ПР) до 36 недель был ниже в 2 раза, частота срочных родов выше в 1,4 раза по сравнению с приемом только АБ. У

пациенток, которым проводилось комплексное лечение, включающее немедикаментозные методы лечения, частота потерь беременности, преждевременных и срочных родов была сопоставима с теми, кто принимал только АБ/гестаген.

Высокая частота наступления беременности и живорождения, более низкая – репродуктивных потерь и осложнений беременности, была связана с механизмом действия АМПЦ/АБ/гестаген на вирусно-бактериальную причину развития ХЭ и влиянием на эндометрий гестагена-дидрогестерона.

На прегравидарном этапе у пациенток с продолжительностью бесплодия до 5 лет при использовании АМПЦ повышались шансы на наступление беременности после криопереноса в 1,4 раза, на живорождение в 2 раза по сравнению с традиционной подготовкой эндометрия. У пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более шансы на достижение беременности увеличивались в 1,5 раза при применении АМПЦ, живорождения – в 4,3 раза.

При этом 2 курса подготовки эндометрия перед криопереносом с помощью комплекса АМПЦ увеличивали шансы на живорождение в 3 раза по сравнению с одним курсом, но большее количество курсов терапии оказывали меньшее влияние на показатель живорождения. Это подчеркивает эффективность комплексной терапии ХЭ у женщин на прегравидарном этапе.

В завершении каждой главы проведен анализ частоты наступления беременности, выявлены основные осложнения и исходы, дана последовательная гистологическая и иммуногистохимическая оценка эндометрия на прегравидарном этапе до и после лечения, исследована ткань хориона при потерях беременности, а также плацентарная ткань после родов. Также в диссертации проведен корреляционный анализ между микробиотой влагалища и полостью матки, наличием плазматической инфильтрации в эндометрии и сравнением локального иммунного статуса во влагалище.

В 8 главе изложены основные предикторы наступления беременности и живорождения методом лазерного конверсионного тестирования, рассчитаны

модели прогноза наступления спонтанной беременности и живорождения, а также при проведении программы ВРТ с помощью нейросетевой технологии (искусственного интеллекта).

В главе обсуждения сопоставлены собственные данные с данными, описанными в литературе, отмечены преимущества предложенного алгоритма восстановления репродуктивной функции и прогностической модели по сравнению с другими шкалами, использованными в литературе.

Результаты диссертации А.А. Суханова имеют важное как теоретическое, так и практическое значение, так как расширяют представления о целесообразности патогенетически обоснованного комплексного лечения ХЭ на прегравидарном этапе.

Подтверждены и доказаны патогенетические детерминанты бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом, такие как воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, аномальные маточные кровотечения, внутриматочные вмешательства, связанные с репродуктивными потерями в анамнезе, снижение количества лактобацилл и персистенция условно-патогенных бактерий и вирусов в полости матки и влагалища, избыточная продукция провоспалительных цитокинов, поддерживающая в течение длительного времени воспалительную реакцию в эндометрии и его дисфункцию, продолжительность бесплодия, определяют научную обоснованность новой стратегии терапии хронического эндометрита на прегравидарном этапе, направленной на разрешение ХЭ и восстановление репродуктивной функции с использованием комплекса антимикробных пептидов и цитокинов в комплексе с антибиотиком и гестагеном.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе учреждений акушерско-гинекологического профиля, отделениях ВРТ. Предложенные алгоритмы восстановления репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом являются доступными для практического использования врачами акушерами-гинекологами.

Выводы, сделанные автором, обоснованы и подтверждаются большим клиническим материалом с хорошей статистической обработкой данных.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями ВАК.

Диссертационная работа представляет собой законченный труд.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Однако в процессе изучения работы возникли следующие вопросы:

- Были ли в выборке пациенты с тонким эндометрием и как ставился диагноз хронический эндометрит, только по морфологическим признакам?
- Как проводилась профилактика осложнений, которые встречались во время беременности (преэклампсия, истмико-цервикальная недостаточность, задержка роста плода, фетоплацентарная недостаточность)?
- Имеются ли погрешности в применении метода лазерного конверсионного тестирования и если они есть, каковы они?

**Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, диссертационное исследование Суханова Антона Александровича «Восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, сделаны выводы и предложены практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение проблемы в восстановлении репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом, что безусловно вносит значительный вклад в демографию и интегральный критерий социально-экономического благополучия нашей страны.

Диссертация Суханова Антона Александровича полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации). Автор, Суханов А.А., заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
Заведующий отделением эстетической
гинекологии и реабилитации
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
(14.01.01 - Акушерство и гинекология)



Аполихина Инна Анатольевна

«05» августа 2025 г.

Подпись доктор медицинских наук, профессора
Аполихиной И.А. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
Кандидат медицинских наук, доцент



Павлов Станислав Владиславович

«05» августа 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: +7(495)531-44-44, сайт: <https://ncagp.ru>, E-mail: info@oparina4.ru