



МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное
образовательное учреждение высшего
образования «Омский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)
ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099
т. (3812) 957-001, т/ф (3812) 957-002
E-mail: rector@omsk-osma.ru
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500
ИНН/КПП 5503018420/550301001
27 АВТ 2025 № 3697
На № _____ от _____

ОТЗЫВ

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

Актуальность работы

Распространенность хронического эндометрита при бесплодии маточного генеза по данным отечественных и зарубежных авторов может достигать 70-80%, что связано с трудностями морфологической верификации диагноза, с различиями в исходно анализируемом материале и контингенте больных, а также значительной вариабельностью в числе наблюдений.

Применение антибактериальной терапии не всегда приводит к излечению хронического эндометрита (ХЭ), равно как и его разрешение не является гарантией восстановления имплантационной способности эндометрия. В связи с чем, применение иммуномодулирующих методов лечения у пациентов с бесплодием и признаками хронического эндометрита является актуальным, целесообразно проведение исследования влияния АБ и локальной терапии комплексом антимикробных пептидов и цитокинов

(АМПЦ) на нормализацию микробиоты полости матки, разрешение ХЭ, частоту наступления беременности и ее исходы для плода

Научная новизна

Научная новизна исследования главным образом определяется новыми сведениями о патогенетических детерминантах нарушения репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом, новом методе оценки функциональной активности эндометрия при хроническом эндометрите с помощью спектрометрии, 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.

Автором разработаны новые принципы восстановления репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом, доказана комплексная патогенетическая основа бесплодия, обусловленного хроническим эндометритом – 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.

В диссертационной работе доказано влияние комплексного лечения хронического эндометрита на этапе прегравидарной подготовки с использованием локальной терапии иммуномодулирующим средством, содержащим комплекс антимикробных пептидов и цитокинов, на разрешение хронического эндометрита, наступление беременности и живорождение как в естественных циклах, так и в программах ЭКО с криопереносом, что подтверждено патентами. Разработан алгоритм прогноза наступления спонтанной беременности с помощью нового метода – лазерного конверсионного тестирования, получен патент.

Изучение морфологического строения хориона и плаценты у пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходами беременности, получавших комплексное лечение по поводу хронического эндометрита на прегравидарном этапе безусловно является инновационным в диссертационной работе.

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 данных 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

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

установлена достоверность и надежность результатов исследования посредством реализации методологических и научных принципов с соблюдением нормативов теоретического и эмпирического исследования. Используются адекватные целям и задачам методы и методики сбора данных. Выводы и практические рекомендации обоснованы полученными результатами, которые отображены в рисунках и таблицах и соответствуют положениям, выносимым на защиту;

использованы статистический пакет программ «Statistica for Windows 10.0» и «IBM SPSS Statistics Version 25.0». Для создания модели прогноза использовали процедуру многослойного перцептрона (модуль Neural Networks программы IBM SPSS Statistics V. 25,0).

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования: анализ литературных данных, клиническое обследование пациенток, выполнение функциональных исследований, назначение и проведение процедур, наблюдение за пациентками в динамике, сбор материала, его статистическая обработка и

анализ, обобщение полученных результатов, написание диссертации. Самостоятельно подготовлены материалы к патентованию. Интерпретация полученных данных, оценка результатов исследования, подготовка материалов для публикаций проводилась совместно с научным консультантом.

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 и практическую значимость, заключающуюся в расширении представлений о лечении ХЭ у женщин с инфертильностью, а разработанные инструменты прогноза (онлайн калькуляторы) для оценки вероятности наступления спонтанной беременности и беременности/живорождения в результате ЭКО позволят улучшить репродуктивные показатели у пациенток с хроническим эндометритом.

Общая характеристика работы

Структура диссертации представлена традиционна: 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 обозначена емко, соответствует теме докторской диссертации, отражает решение научной проблемы.

Задачи работы полностью раскрывают цель исследования и охватывают рассматриваемую проблему. Работа выполнена на большом фактическом материале, 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, полностью приведены научные противоречия и проблемы, касающиеся вопросов этиологии, 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. Подробно описаны методы статистической обработки данных, приведена методика нейросетевой технологии (искусственного интеллекта) для оценки вероятности прогноза наступления беременности, ее течения и исхода.

Основные результаты исследования изложены в пяти 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. Исходы наступления беременности и живорождения приведены у пациенток, получавших антибактериальную, иммуномодулирующую терапию на гестагенной поддержке, где достоверно показано увеличение вероятности наступления спонтанной беременности в 2 раза по сравнению с терапией

только АБ, 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 с немедикаментозным методом лечения, где эффективность менее значима. Также в данной главе проведен анализ потерь беременности во всех сроках гестации, доказано, что в сроке до 12 недель были ниже в 2 раза, а при дополнении дидрогестероном – в 3 раза в группе с применением АМПЦ/гестаген/АБ, риск 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 НММЛ, 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 дидрогестерона.

Элиминация условно патогенной микрофлоры в полости матки и прекращение вирусовыделения у большинства пациенток, получавших комплекс лечения, включающий АМПЦ, способствовало разрешению ХЭ у 80,7% пациенток (против 49,3% у получавших антибиотик без применения АМПЦ) и восстановлению репродуктивной функции – выявлено, что шансы забеременеть у пациенток, получавших АМПЦ/АБ (вне зависимости от приема дидрогестерона и продолжительности бесплодия) были в 1,5 раза выше по сравнению с терапией АБ – общий показатель наступления спонтанной беременности под влиянием комплексного лечения составил 76,8 против 49,5% соответственно, шансы на живорождение были в 2 раза выше при наблюдении в течение 12 месяцев.

В настоящем исследовании было проведено сравнение с группой пациенток, у которых в качестве терапии ХЭ на прегравидарном этапе использовали НММЛ (пелоидотерапия, НЧУЗ), однако вероятность

наступления спонтанной беременности была выше всего на 13% по сравнению с применением только АБ без статистически значимой разницы между ними. Комплексная терапия ХЭ с использованием НММЛ способствовала увеличению живорождения на 18% в сравнении с терапией АБ.

Для понимания причин СПВ и ПР, была исследована хориальная ткань и плаценты. Другими исследователями их морфология не изучалась. Выявлено статистически значимые различия в морфологии тканей гестации после СПВ в I триместре, а именно полноценная гравидарная трансформация эндометрия составила 92,3% при использовании АМПЦ против 30,3% без АМПЦ, дистрофические и склеротические изменения в ворсинах хориона встречались в I группе в 23,1% случаев, во второй в 63,6%, вероятность воспаления была выше в 3 раза, а гестационная незрелость хориона в 7,6 раз выше в группе пациенток, лечившихся без АМПЦ. Известно, что нормализация строения и функции эндометрия обеспечивает нормальный процесс инвазии трофобласта после имплантации, который является критическим для адекватного функционирования плаценты в дальнейшем и влияет на течение беременности. Это подтверждается результатами настоящего исследования: снижением риска преэклампсии в 2 раза, гипоксии и задержки роста плода – в 3 раза, а также антенатальной гибели плода – в 6 раз.

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 хориальная ткань при потерях беременности, а также плацентарная ткань после родов.

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 правильного 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, продолжительность бесплодия, что определяло 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 простыми и 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:

1. Почему в качестве диагностического теста Вами был выбран Фемофлор СКРИН?

2. Какие типы вирусов определялись в Вашем исследовании, и каково их количественное соотношение?

3. Для определения степени напряженности иммунитета использовался ли Вами иммуноферментный анализ, в частности, индекс авидности?

4. Почему в качестве сохраняющей терапии при беременности был выбран дигидрогестерон? С чем связана длительность применения до 12 недель беременности?

5. В Вашем исследовании проводилось определение антибиотикорезистентности патогенной микрофлоры?

6. Проводилось ли в Вашем исследовании определение рецептивности эндометрия с определением экспрессии рецепторов эстрадиола, прогестерона у больных с хроническим эндометритом?

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

Таким образом, диссертация Суханова Антона Александровича на тему: «Восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом», является научно-квалификационной работой, в которой по совокупности полученных результатов содержится решение актуальной научной проблемы - восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом путем разработки новых подходов в диагностике и лечении данного контингента больных, имеющую практическую и теоретическую значимость для акушерства и гинекологии.

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 редакции Постановлений Правительства Российской Федерации в редакции, №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г., №1539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г., № 62 от 25.01.2024 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор (3.1.4. Акушерство и гинекология)

 Баринов Сергей Владимирович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Барина С.В. заверяю:

Ученый секретарь
доктор медицинских наук, доцент



 Храмых Татьяна Петровна

«27» августа 2025 год

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 644099, г. Омск, улица Ленина, дом 12, Телефон: +7 (3812) 95-70-01; электронная почта: rector@omsk-osma.ru