

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заведующего отделом патоморфологии ФГБНУ Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта Толибовой Гулрухсор Хайбуллоевны на диссертационную работу Суханова Антона Александровича на тему «Восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность работы

Актуальность исследования Суханова Антона Александровича не вызывает сомнений, так как хронический эндометрит (ХЭ) является одной из главных детерминант формирования эндометриальной дисфункции, приводящей к нарушению имплантации, плацентации и неэффективных циклов ВРТ.

Следует отметить, что вековая дискуссия о наличии ХЭ, его роли при бесплодии и репродуктивных потерях, отсутствие единого общепризнанного клинико-морфологического алгоритма диагностики не позволяет выяснить истинную частоту данной патологии, что, несомненно, ведет к разным подходам в обследовании и ведении пациенток с патологией репродуктивной функции.

На современном этапе подробно изучен морфогенез хронического эндометрита, разработан алгоритм комплексной оценки морфогенеза трансформации эндометрия с учетом стероидогенеза, иммуногенеза, ангиогенеза и апоптотического баланса, при этом многие аспекты терапии и профилактики хронического эндометрита остаются малоизученными.

Диссертационное исследование Суханова А.А., направленное на изучение локального иммунного ответа эндометрия у пациенток с ХЭ и бесплодием, а также оценке влияния на него терапии комплексом экзогенных (природных) антимикробных пептидов и цитокинов в структуре комплексного лечения с учетом оценки микрофлоры полости матки по показателям наступления беременности и живорождений, а также частоты

плацент-ассоциированных осложнений и исходов беременности для плода является актуальным и своевременным.

Научная новизна

Научная новизна исследования Суханова А.А. заключается в оригинальном подходе к новым сведениям о патогенетических детерминантах нарушения репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом, новых методах оценки функциональной активности эндометрия с помощью лазерного конверсионного тестирования, комплексного лечения хронического эндометрита и восстановления репродуктивной функции. Новые подходы основаны на оценке патогенетических предикторов восстановления фертильности по результатам лечения, особенностях морфологического строения хориона и плаценты при благоприятных и неблагоприятных исходах беременности у пациенток с хроническим эндометритом.

Автором на основании клинико-морфологического исследования установлено, что степень поражения эндометрия зависит от продолжительности бесплодия 5 лет и более, что существенно снижает шансы на восстановление репродуктивной функции.

Показана значимость комплексной терапии при бесплодии, обусловленном ХЭ и ассоциированном с персистенцией вирусно-бактериальной инфекции и субклиническим воспалением, возникающим в результате повышения активности провоспалительного звена локального иммунитета.

Несомненной научной новизной обладает разработанный автором оригинальный комплексный метод лазерного конверсионного тестирования, который позволяет оценить функцию эндометрия с помощью сосудисто-кислородного индекса и его пролиферативную активность.

Доказана эффективность комплексного лечения хронического эндометрита с использованием локальной терапии иммуномодулирующим

средством, содержащим комплекс антимикробных пептидов и цитокинов, проявляющаяся наступлением беременности и живорождением, как в естественных циклах, так и в программах ЭКО с криопереносом.

Выявлены особенности морфологического строения хориона при репродуктивных потерях ранних сроков и плацент у пациенток с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности, получавших комплексное лечение по поводу хронического эндометрита на прегравидарном этапе.

Теоретическая и практическая значимость

Показано, что региональной особенностью женского бесплодия в Тюменском регионе является его высокая распространенность, превышающая данный показатель в Российской Федерации в 2 раза, и в структуре его причин хронический эндометрит занимает первое место, составляя 61,1%.

Важной с точки зрения практической значимостью работы является выявление факторов риска хронического эндометрита и проведение профилактических мероприятий для их устранения.

Верифицированы предикторы успеха наступления беременности и живорождения в результате проведенного лечения на прегравидарном этапе, что позволяет использовать индивидуальный подход к выбору дальнейшей тактики ведения пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом.

Разработан патогенетический подход к лечению хронического эндометрита и восстановлению репродуктивной функции, а также разработаны инструменты прогноза (онлайн калькуляторы) для оценки вероятности наступления спонтанной беременности и беременности/живорождения в результате ЭКО, что позволит улучшить репродуктивные показатели у пациенток с хроническим эндометритом.

По совокупности клинико-лабораторных методов исследования разработаны две модели прогноза наступления спонтанной беременности и в результате ЭКО у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции с помощью нейросетевой технологии.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования определяется репрезентативной выборкой обследованных пациенток, использованием адекватных методов исследования и статистической обработки материала. Основные положения аргументированы, статистически значимы, конкретны, отражают суть выполненного исследования.

Сформулированные выводы диссертации основываются 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 бесплодием, течении и исходах беременности в зависимости от метода терапии на прегравидарном этапе, о факторах, влияющих на осложнения беременности. Полученные научные данные могут быть использованы для обоснования новых патогенетических подходов к ведению пациенток с хроническим эндометритом.

По материалам диссертационного исследования автором опубликовано 23 печатные работы, из них 19 – в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных изданий рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ,

зарегистрированы 2 базы данных, 2 свидетельства о государственной регистрации программы ЭВМ, 5 патентов на изобретение.

Личный вклад автора

Автор лично принимал непосредственное участие во всех этапах диссертационного исследования. Автором, совместно с научным консультантом определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы, подготовлены публикации по выполненной работе. Автором лично проведены: 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. Основные положения диссертации представлены в научных публикациях и докладах лично автором и в соавторстве.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена в классическом стиле на 256 страницах машинописного текста, содержит 114 таблиц и 38 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиография включает 216 источников, из них 99 отечественных, 117 – зарубежных авторов.

Во введении автор аргументирует актуальность темы исследования, степень разработанности темы исследования, сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация работы, личный вклад автора,

внедрение результатов исследования, публикации, отражены объем и структура диссертации. Данные о структуре диссертации отражены в следующих главах.

Обзор литературы состоит из 4 подглав, автор разносторонне освещает не только современные научные представления о восстановлении репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом, но и раскрывает поиск новых подходов в тактике лечения и диагностики данной нозологии. В главе раскрыты 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 подробно представлена характеристика групп обследованных пациенток, методы исследования, клинико-лабораторные, функциональные, морфологические, иммуноферментный метод диагностики и методы лечения, прогноз вероятности наступления беременности и живорождения с помощью искусственного интеллекта. Глава иллюстрирована 2 рисунками и 4 таблицами. Завешает главу подробный статический метод анализа полученных данных.

В 3 главе дана оценка эпидемиологической распространенности бесплодия и хронического эндометрита в Тюменской области, с целью подтверждения необходимости проведения данного исследования. В 7 таблицах и 5 рисунках подробно представлены результаты исследования.

В 4 главе автор подробно представляет клиническую характеристику пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом. Подробно проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза у всех пациенток, выявлены основные факторы риска развития хронического эндометрита у пациенток с бесплодием. Данные представлены в 8 таблицах.

В 5 главе представлены результаты восстановления репродуктивной функции, течение и исходы беременности у женщин с бесплодием, связанным с хроническим эндометритом. Автором убедительно доказана эффективность комплексной терапии хронического эндометрита у пациенток, получавших сочетание антимикробных пептидов и цитокинов + антибактериальную терапию + гестаген, а именно 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 антибактериальными препаратами. При этом терапия состояла из 2 курсов антимикробных пептидов и цитокинов с интервалом 1–1,5 месяца, что увеличивало частоту наступления беременности ещё в 1,2 раза, а живорождения в 1,4 раза по сравнению с одним курсом. Подробно описаны потери беременности и наиболее встречаемые осложнения в разных сроках гестации.

Глава 6 состоит из 6 подглав, основанных на результатах лабораторных и функциональных методах исследования. В 51 таблице и 6 диаграммах подробно представлены результаты микробиологического исследования биотопов влагалища, микробиоты полости матки, доплерографические исследования эндометрия, лазерного конверсионного тестирования, иммуноферментное, иммуногистохимическое и гистологическое исследование эндометрия.

В 7 главе показано морфологическое строение эндометрия, хориона, плацент при беременности, наступившей в результате лечения хронического эндометрита в прегравидарном периоде. Глава состоит из 5 подглав, проиллюстрирована 9 таблицами и 4 блок-схемами гистологических микрофотографий. Сравнивая морфологическое строение эндометрия у пациенток с наступившей спонтанной беременностью и завершившейся срочными родами, автор сделал вывод о высокой степени соответствия эндометрия дню цикла, полноценной трансформации эндометрия, которая

наблюдалась в 3 раза чаще в группе после лечения ХЭ на прегравидарном этапе комплексом антимикробных пептидов и цитокинов/антибиотиков/гестагена, чем при лечении без антимикробных пептидов и цитокинов. Беременность у этих пациенток характеризовалась зрелостью плаценты и соответствием сроку гестации, что встречалось в 6,4 раза чаще, чем при лечении без антимикробных пептидов и цитокинов. Полученные результаты свидетельствует о положительном влиянии на эндометрий комплекса антимикробных пептидов и цитокинов, что способствовало полноценной трансформации эндометрия, инвазии трофобласта и улучшению условий для развития хориона и плаценты, что сопровождалось уменьшением потерь беременности в сроках до 12 недель беременности, снижением количества ПР и осложнений беременности по сравнению с пациентками, не получавшими комплекс антимикробных пептидов и цитокинов.

В 8 главе в 3 подглавах по совокупности проведенного исследования представлена модель прогноза наступления беременности и живорождения у пациенток с хроническим эндометритом. Подробно изложены основные предикторы наступления беременности и живорождения методом лазерного конверсионного тестирования, рассчитаны модели прогноза наступления спонтанной беременности и живорождения также при проведении программы ВРТ с помощью нейросетевой технологии (искусственного интеллекта). Глава проиллюстрирована 4 таблицами и 15 рисунками. Разработанная модель с использованием нейросетевой технологии, обладает высокой прогностической значимостью и может быть использована в практическом здравоохранении.

В главе 9 обсуждения результатов сопоставлены собственные данные с данными литературы, отмечены преимущества предложенного алгоритма восстановления репродуктивной функции и прогностической модели. Заключение завершает основные результаты диссертационной работы.

Сформулированные 12 выводов и 11 практических рекомендаций, которые отражают основные положения диссертации, являются логичным завершением научного исследования. Представлены дальнейшие перспективы разработки темы.

Список литературы оформлен в соответствие с ГОСТом. 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 автореферату нет.

Имеются вопросы в качестве дискуссии.

1. С чем связана столь высокая частота наличия вирусов ВПГ, ЦМВ в вагинальном биотопе и биоптатах из полости матки в основных группах?
2. По Вашему мнению, значимое снижение репродуктивных потерь первого триместра после терапии хронического эндометрита связано с восстановлением морфофункционального состояния эндометрия?
3. Каков механизм влияния антимикробных пептидов и цитокинов на полноценность трансформации эндометрия при наступлении беременности у женщин?

Заключение

Диссертационное исследование Суханова Антона Александровича «Восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом», является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной проблемы, актуальной для акушерства и гинекологии – разработка комплексных подходов к терапии хронического эндометрита на прегравидарном этапе, направленных на восстановление репродуктивной функции. По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности всех выводов и

возможности практического внедрения диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года №842, с изменениями), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Суханов Антон Александрович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом патоморфологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»
Доктор медицинских наук

(3.1.4 Акушерство и гинекология,
3.3.2 Патологическая анатомия)

Толибова

+  Гулрухсор Хайбуллоевна

Подпись доктора медицинских наук Толибовой Г.Х. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»

« августа 2025 год.



Коптеева
Екатерина Вадимовна

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3. телефон +7 (812) 328-23-61. адрес электронной почты: iagmail@ott.ru; адрес сайта организации: <https://ott.ru>