

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Сулиммы Анны Николаевны на диссертационную работу

Ардинцевой Оксаны Александровны на тему:

**«Дифференцированный подход к диагностике трубного бесплодия после перенесенной хламидийной инфекции», представленную на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности**

3.1.4 - Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой чрезвычайно важную, сложную и многогранную проблему практической гинекологии, с частотой встречаемости до 60 %. Частота заболеваемости ВЗОМТ за последнее десятилетие у пациенток репродуктивного возраста возросла в 1,5 раза. За обозримый период ВЗОМТ трансформировались не только клинически, но и этиологически. Бессимптомное течение является своеобразной «визитной карточкой», не исключая долгосрочные тяжелые последствия для репродуктивного здоровья, общего качества жизни женщины. Инфертильность - закономерный результат хронического сальпингоофорита, продолжительного воспалительного процесса в тубоовариальном комплексе. Более того, прогрессивный рост инфекционной воспалительной гинекологической патологии является основной причиной того, что трубное и трубно-перитонеальное бесплодие рассматривается как доминирующий фактор нарушения репродукции у женщин.

Нельзя не согласиться, что наличие острой воспалительной реакции повреждает сосудистый эндотелий, а значит усугубляет патологический каскад клеточных иммунологических реакций. Это в свою очередь, способствует

спайкообразованию, которое с одной стороны поддерживает воспалительный процесс за счет персистенции частиц бактерий, вирусов и антигенных комплексов, а с другой стороны проявляется болевым синдромом. Общеизвестно, что поражение эпителия маточных труб, вызванное *S.trachomatis*, отличается от характера поражения при гонококковой инфекции. При хламидийной инфекции происходит поражение лишь эпителиальных клеток, содержащих хламидии, что сопровождается потерей ресничек эпителиальными клетками и нарушением межклеточных контактов. Выраженность функциональных нарушений цилиндрического эпителия маточных труб связана как с долей мерцательных эпителиоцитов, так и со снижением частоты биения ресничек, дискоординацией их активности, неадекватным кровоснабжением эндосальпинкса.

Своевременная диагностика и адекватное лечение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), увеличивает вероятность благоприятных исходов заболевания и, как следствие, улучшения качества жизни инфицированных пациентов. В структуре бесплодного брака наиболее тяжелой патологией в плане восстановления фертильности является бесплодие трубного генеза. Современное мировое научное сообщество в течение последних десятилетий активно изучает возможность сохранить репродуктивную функцию женщин. Вот почему тема настоящего диссертационного исследования безусловно актуальна. Это дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации, является актуальной, а ее решение позволит более объективно подходить к вопросам диагностики, лечения и профилактики репродуктивных осложнений у пациенток с бесплодием.

Обращает на себя внимание изменение клиники течения воспалений в современных условиях, характеризующиеся увеличением частоты стертых форм заболевания с периодами обострения, что способствует недостаточно высокой эффективности общепринятых методов лечения и оказывает

непосредственное негативное влияние на здоровье женщин в целом и репродуктивной функции в частности в виде бесплодия, осложнений течения беременности, неудачных попыток ЭКО.

Пусковым этиологическим моментом в развитии ВЗОМТ является сочетанный микробный фактор, который безусловно нарушает иммунные реакции как на локальном, так и на системном уровне макроорганизма. Это приводит к ухудшению микроциркуляции и перфузии в воспалительном очаге. Нельзя не согласиться, что наличие острой воспалительной реакции повреждает сосудистый эндотелий, а значит усугубляет патологический каскад клеточных иммунологических реакций и приводит к развитию дистонии сосудов, формируя замкнутый «порочный» круг. Это, в свою очередь, способствует спайкообразованию, которое с одной стороны поддерживает воспалительный процесс за счет персистенции частиц бактерий, вирусов и антигенных комплексов, а с другой стороны проявляется болевым синдромом.

Несомненным фактом является снижение адаптационных возможностей женского организма на фоне ВЗОМТ, что проявляется нарушением не только специфических женских функций, но и снижением качества жизни в связи с изменением психовегетативных реакций и наличием стойкого болевого синдрома. Кроме того, воспалительный процесс в половых органах приводит к нарушению рецепторного профиля эндометрия, а именно снижению количества функционально полноценных рецепторов, определяющих нормальную эндометриальную трансформацию, что необходимо для успешной имплантации и наступления беременности.

Лечение острого воспаления в органах малого таза несомненно должно быть комплексным и включать антибактериальную, противовоспалительную, инфузионную терапию. Несмотря на широкий спектр антибактериальных препаратов, используемых для лечения ВЗОМТ, чувствительность к большинству из них микст-флоры снижена, что обуславливает поддержание вялотекущей воспалительной реакции.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, внедрении новых методов диагностики и терапии ВЗОМТ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения.

Это дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации, является актуальной, а ее решение позволит более объективно подходить к вопросам диагностики, лечения и профилактики трубного бесплодия у пациенток с острыми воспалениями в органах малого таза.

Оценка методологии исследования, достоверности и обоснованности научных выводов. Целью настоящего исследования автор ставит разработку и внедрение комплексной системы мероприятий для улучшения репродуктивного здоровья пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза после перенесенной хламидийной инфекцией, направленный на восстановление фертильности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Для достижения поставленной цели исследование проводилось в два этапа. На первом этапе работы для изучения заболеваемости, активности и изучения анамнеза проведен ретроспективный анализ 93 пациенток с бесплодием, находившихся на стационарном лечении в период с 2017-2019 гг.

На втором этапе исследования всем пациенткам была выполнена лечебно-диагностическая лапароскопия. После выполнения лапароскопии женщины были распределены на 2 группы. I группа была разделена на две подгруппы, IA (32 женщины) составили пациентки с бесплодием трубно-перитонеального генеза, у которых спаечный процесс в малом тазу возник в результате перенесенных хронических заболеваний органов малого таза. Во вторую подгруппу IB (25 женщин) были включены пациенты с указанием в анамнезе на перенесенную хламидийную инфекцию, но с отсутствием патологии маточных труб при лапароскопии. II группа сравнения (36 женщины) представлена пациентами с бесплодием и с верифицированным при лапароскопии

отсутствием патологии маточных труб. В анамнезе у данной когорты больных не было указаний на перенесенную хламидийную инфекцию и ВЗОМТ.

На третьем проведен статистический анализ между исследуемыми группами, определены главные характеристики положительных и отрицательных сторон молекулярно-генетического, бактериологического, иммуноферментного методов исследования и сформулированы выводы.

Методы исследования, использованные автором вполне информативны, соответствуют поставленной цели и вытекающим из нее задачам.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Они тщательно проанализированы автором и документированы в виде текстового описания, цифровых таблиц и рисунков. Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft. Inc).

Автореферат и 11 опубликованных научных работ (в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ) полностью отражают содержание выполненных исследований.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационной работе Ардинцевой Оксаны Александровны изучена структура, частота встречаемости и клинические особенности течения бесплодия трубного генеза после перенесенной хламидийной инфекции у женщин репродуктивного возраста.

Впервые проведено одномоментное исследование сыворотки крови на антитела к *Chlamydia trachomatis*, смывов с маточных труб и перитонеальной жидкости на содержание ДНК *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* в совокупности с бактериологическим исследованием на наличие аэробной и анаэробной микрофлоры у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, без

видимого повреждения маточных с ИППП в анамнезе, а также у пациенток группы контроля. Впервые сопоставлены данные исследования полиморфных вариантов rs6958571 гена *NOD1* (A>C) и s2066847 гена *NOD2* (CCC>CC) с результатами исследования антител к *Chlamydia trachomatis* у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и без видимого повреждения маточных с ИППП в анамнезе и пациенток группы контроля.

Новые данные патогенеза позволили научно обосновать поэтапный алгоритм ведения пациенток с трубным бесплодием после перенесенной хламидийной инфекции.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Автором существенно расширены и углублены представления о клиническом, микробиологическом, и иммунологическом компоненте развития трубного бесплодия после перенесенной хламидийной инфекции у женщин репродуктивного периода. Расширены и углублены представления о значимости изменений иммунитета, способствующих развитию спаечного процесса органов малого таза. Показано, что иммунный антительный ответ на HSP 60 можно рассматривать в качестве информативного иммунологического маркера персистенции хламидийной инфекции в маточных трубах и, как следствие – трубного бесплодия.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении алгоритме обследования пациенток с бесплодием после перенесенной хламидийной инфекцией. Исследование HSP60 совместно с IgG к MOMP *Chlamydia trachomatis* предложено как маркер неинвазивной диагностики патологии маточных труб, позволяющий предполагать неэффективность манипуляционной лапароскопии и определить дальнейшую тактику ведения бесплодных пациенток в пользу лапароскопии и ЭКО.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Диссертация Ардинцевой Оксаны Александровны выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ 7.0.11-2011. Диссертационная работа изложена на

131 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, клиническую характеристику больных, материалы и методы обследования и лечения, результаты собственных исследований, главу особенности распределения полиморфных вариантов, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Материалы диссертационной работы изложены стилистически грамотно ясным литературным языком. Библиографический указатель включает 227 источников: 55 отечественных и 172 иностранных. Фактический материал, отраженный автором в 23 таблицах, 20 рисунках, 1 схеме наглядно иллюстрирует вполне достаточный объем и качество проведенных исследований.

На всех этапах диссертационной работы автором проведен логический анализ полученных результатов исследования, сделаны исчерпывающие заключения. Стил и манера изложения материала свидетельствуют об эрудиции автора и свободном ориентировании в специальности.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. Незначительные стилистические погрешности не снижают общей значимости проведенного исследования и полученных материалов. В ходе анализа работы возник ряд вопросов:

1. Чем Вы можете объяснить полученные отрицательные результаты анализа анамнестических и клинических данных пациенток с перенесенной хламидийной инфекцией и трубно-перитонеальным бесплодием в сопоставлении с контрольной группой, что не позволило Вам определить прогностические значимые клинические маркеры трубно-перитонеального бесплодия?

2. Почему из исследования были исключены женщины с сопутствующими гинекологическими заболеваниями?

3. Проводили ли вы корреляцию между результатами ПЦР диагностики и бактериологического исследования смывов маточных труб и перитонеальной жидкости и степенью выраженности спаечного процесса органов малого таза?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные результаты диссертационной работы должны послужить основой для дальнейшего научного поиска.

Практические рекомендации уже используются в работе крупных лечебных учреждениях г. Ростова-на-Дону: МБУЗ «Городская больница №6». Материалы диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов, аспирантов кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России и могут быть рекомендованы к использованию в других ВУЗах.

Заключение

Диссертационная работа Ардинцевой Оксаны Александровны: «Дифференцированный подход к диагностике трубного бесплодия после перенесенной хламидийной инфекции», выполненная по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология, является законченным, самостоятельно выполненным научным трудом, в котором автор решает актуальную задачу практической гинекологии – оптимизацию диагностики и профилактики трубного бесплодия после перенесенной хламидийной инфекции у женщин, который можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное значение для репродуктивного здоровья. По актуальности, глубине, объему проведенных исследований и научно-практической значимости диссертация Ардинцевой Оксаны Александровны соответствует требованиям п.9 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года, (ред. от 28.08.2017г №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а

автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4 –
Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии № 1
Института «Медицинская академия
им. С. И. Георгиевского (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет им. В. И. Вернадского»
доктор медицинский наук, профессор



Сулима Анна Николаевна

295007, Российская Федерация,
Республика Крым, г. Симферополь,
проспект Академика Вернадского, д. 4
Телефон: +7(3652)554-916
E-mail: office@ma.cfuv.ru

Подпись руки д. м. н., профессора Сулимы А. Н. «заверяю».

Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет им. В. И. Вернадского»
кандидат филологических наук, доцент




Митрохина Леся Михайловна

« 07 » _____ 09 _____ 2023 года