

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,
д.м.н., профессор

 В.А. Петрухин

« 20 » марта 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной
научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
о научно-практической значимости докторской работы
Буровой Натальи Александровны
на тему: «Острые воспалительные заболевания органов малого таза.
этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика
рецидивов», представленной на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 14.01.01. – Акушерство и
гинекология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин репродуктивного возраста [Прилепская В.Н., Сехин С.В., 2015; Радзинский В. Е., Петров Ю.А., 2017; Пестрикова Т.Ю., Юрсов И.В., 2018].

Неослабевающий интерес к ВЗОМТ определяется увеличением частоты стертых форм заболевания с периодами обострения, что создает определенные трудности диагностики воспалительного процесса, способствует

недостаточно высокой эффективности устоявшихся методов лечения, а также снижает фертильность женщин [Бирючкова О.А., Виноградова О.П. и др., 2014; Уткин Е.В., Кулавский В.А., 2015; Сенчукова С.Р., Пичигина А.К., Молодых О.П., 2018; Савельева Г. М, Серов В. Н., Сухих Г.Т., 2019].

По данным обращаемости в женскую консультацию в РФ частота ВЗОМТ составляет 60-65%. При этом в 30-40% случаев имеет место острый период воспаления в половых органах который требует госпитализации в гинекологические стационары [Краснопольский В.И., Буянова С.Н., 2017; Сенчукова С.Р., Пичигина А.К., 2018].

Перенесенное воспаление органов малого таза становится благоприятным фоном для манифестации эндокринопатий, сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака, а также возникновения рака яичников и эндометрия [Chappell C. A., 2012; Юрасов И.В., 2014; Boeddinghaus J., 2017].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последнее десятилетие в диагностике и лечении острых ВЗОМТ, их результаты действительно не обладают высокой эффективностью, так как в большинстве случаев, не удается избежать хронизации процесса, который значительно снижает репродуктивный потенциал и даже способствует прогрессированию процесса. Данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствует отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки.

С современных позиций, пусковым этиологическим моментом в развитии ВЗОМТ является микробный сочетанный фактор, который подвергся эволюционным изменениям, приведшим к антибиотикорезистентности. Отмечается реализация вирулентных свойств преобладающих условных патогенов, в виде нарушения локального и системного

противоинфекционного иммунитета. Изменение общего иммунного статуса, а также ухудшение микроциркуляции и перфузии тканей в воспалительном очаге способствуют росту соединительной ткани и развитию спайкообразования, способствующего поддержанию течения воспалительного процесса [Bohbot, J.M., 2011; Дубровина С.О., 2017; Атанесян Э.Г., Пенжоян Г.А., Андреева М.Д., 2018; Баранов И.И., Кукарская И.И. и др., 2019]. Поддерживающиеся воспаление в органах малого таза сопровождается нарушением не только репродуктивной функции, но и изменением психовегетативных реакций, что на фоне наличия стойкого болевого синдрома безусловно снижает адаптационные возможности организма и качество жизни женщин [Авраменко Н.В., 2014; Тетелютина Ф.К., 2015]. Кроме того, воспалительный процесс в половых органах не может не отразиться на состоянии рецепторного профиля эндометрия и приводит к снижению количества функционально полноценных рецепторов, определяющих нормальную эндометриальную трансформацию, необходимую для успешной имплантации и наступления беременности [Evans-Hoeker E. A., Young S. L., 2014; Герилович Л.А., 2015; Аршакян А.К., Зароченцева Н.В., 2017].

С современных позиций, ВЗОМТ рассматриваются как многогранный патологический процесс. Нельзя не согласиться с тем, что в условиях острого воспалительного стресса происходит оксидативный "взрыв" с повреждением стенки эндотелия и развитием дистонии сосудов, усугубляющих воспалительные изменения в тканях [Джиджихия К.М., Синявцева В.К. и др., 2013; Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., 2015; Рахметов Н.Р., Рахметова К.У. и др., 2016]. Стойкие нарушения перфузии тканей внутренних половых органов при локальном воспалении сопровождаются изменением функции эндотелия сосудов и приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, что позволяет рассматривать ее как универсальное проявление воспалительного процесса [Kitaya K., Tada Y., Hayashi T. et al., 2014; Позднякова А.А., Володина М.А., 2016; Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А. и др., 2017]. Развивающаяся

дисфункция эндотелия способствует «затягиванию» разрешения воспаления в половых органах и его переходу в хроническую стадию.

Лечение острого периода ВЗОМТ включает комплексную эмпирическую антибактериальную, противовоспалительную, инфузционную терапию, которая безусловно сопровождается высокой медикаментозной нагрузкой. В настоящее время для ее снижения возможно использование физических факторов воздействия [Ипатова М.В., Маланова Т.Б., Геворкян Г.А., 2016; Иванова Г.Е., 2016; Пестрикова Т.Ю., Юрсов И.В., Юрсова Е.А., 2018]. Тем не менее, технологии восстановительной медицины используются отсрочено, на фоне уже сформированного спаечного процесса и нарушенной психовегетативной составляющей хронизации воспалительного процесса и не устраняет риск возникновения рецидивов [Lebovitz O., Orvieto R., 2014; Тетелютина Ф.К., Копьева О.В., 2014; Сулима А.Н., Яковчук Е.К., 2016; Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Буянова С.Н., 2017; Заходякина К.Ю., Иванов А.О., Богаченко С.М. и др., 2019].

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, внедрения новых методов диагностики и терапии ВЗОМТ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения. Создание адекватных комплексных подходов в диагностике и лечении больных с острыми ВЗОМТ позволят профилировать хронизацию воспалительного процесса и сохранить специфические функции женского организма.

Целью настоящего исследования автор ставит разработку и внедрение комплексной системы мероприятий для улучшения репродуктивного здоровья пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на основе оптимизации лечения, предотвращающего переход острой стадии заболевания в хроническую и обеспечивающего профилактику рецидивов.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

В диссертационной работе Буровой Натальи Александровны впервые изучена и проанализирована структура, распространенность и особенности клинического течения острых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, госпитализированных в гинекологические стационары г. Волгограда и Волгоградской области. Впервые проведен многоцентровой мониторинг антибиотикорезистентности доминирующей флоры микробиоты цервикального канала и полости матки у больных с ОВЗОМТ в Волгоградском регионе, в результате которого обнаружено преобладание метициллин-резистентной (MRSE) и бета-лактамаз продуцирующей (ESBL) условно-патогенной флоры, мало чувствительной к большинству антибактериальных препаратов, использующихся в общепринятой терапии. Впервые у пациенток с острыми ВЗОМТ выполнена оценка функции эндотелия с определением вазоконстрикторных, вазодилатирующих, тромбо- и агромобогенных факторов, а также сосудодвигательной функции эндотелия. При этом выявлено значимое повреждение эндотелия у пациенток с ОВЗОМТ с развитием эндотелиальной дисфункции, характеризующейся стойкой вазоконстрикцией, тромбогенностью и нарушением целостности эндотелия. Обнаружено достоверное изменение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции в виде повышения в сыворотке крови уровней sICAM-1, NO и ЭТ-1, ФВ и ДЭК, а также снижение тромбомодулина. Впервые у больных с ОВЗОМТ определены ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия при использовании неинвазивного метода - манжеточной пробы на эндотелий зависимую дилатацию плечевой артерии, которая выявила выраженное нарушение сосудодвигательной функции эндотелия с достоверным снижением до отрицательных значений эндотелий зависимой дилатации. Полученные данные позволили сформировать новую модель

патогенеза хронизации острых ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста с обоснованием микробиологических, иммунологических, эндотелиальных, микроциркуляторных нарушений и вегетативного дисбаланса. На основе новых данных патогенеза научно обоснован поэтапный алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ и проведена оценка его клинической эффективности.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании автором отражены эволюционные многокомпонентные изменения, затрагивающие клиническое течение, микробиологический профиль и микроциркуляцию половых органов, а также вегетососудистые изменения в течении острого воспаления внутренних половых органов у женщин репродуктивного периода. Проанализированы особенности микробиоты половых органов у женщин с острыми ВЗОМТ и ее чувствительность к антибиотикам. Определена существенная значимость изменений иммунитета в популяции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD4+/CD8+), фагоцитарной активности нейтрофилов (НСТ-тест), иммуноглобулинов А, G, М и цитокинового профиля (ИЛ-1 β , 2, 4, 6; TNF α) у больных с ОВЗОМТ в развитии дисфункции эндотелия, проявляющейся усилением синтеза эндотелием молекул адгезии -sICAM-1 вазоконстрикторных, вазодилатирующих субстанций и тромбогенных факторов (NO, ЭТ1, ФВ), с одновременным снижением выработки агромобогенного фактора тромбомодулина, что сопровождается повышением количества десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) и нарушением сосудодвигательной функции эндотелия. Показана взаимосвязь нарушения работы моноклонального слоя эндотелия сосудов и нарушения макро- и микроциркуляции в воспалительно измененных тканях половых органов, что реализуется в нарушении архитектоники малого таза, поддержании болевого синдрома, изменении психовегетативных реакций и хронизации воспаления.

Проведение лечения по предложенному комплексному алгоритму с ранним применением преформированных факторов воздействия способствовало более быстрому разрешению воспалительного процесса у 98,4% пациенток, с преобладанием в микробиоте половых органов высокой концентрации *Lactobacillus spp.* ($\geq 10^6$ КОЕ/мл). Это сопровождалось нормализацией показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля, восстановлением функции эндотелия, нормализацией эхографических и психовегетативных показателей более чем у 90% больных. Значительное улучшение кровотока в половых органах способствовало отсутствию признаков активного воспаления при морфологическом и иммуногистохимическом анализе эндометрия, что свидетельствовало о восстановлении рецептивности эндометрия и привело к наступлению беременности в 93,7% случаев. Благоприятное течение беременности с родоразрешением в срок отмечалось в 93,4% наблюдений. Полученные результаты внедрения усовершенствованного алгоритма ведения женщин с ОВЗОМТ привели к сокращению числа рецидивов до 2,4%, против 12,3% в группе сравнения. Предложен способ лечения подострых и хронических неспецифических цервицитов нерожавшим женщинам, включающий курс лазерного фотофореза с применением бальнеологического средства «Эльтон»-гель, (Патент на изобретение № 2495689 от 20.10.2013 г.).

Автореферат и 41 опубликованная научная работа (в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 из базы данных SCOPUS и 1 работа в зарубежной печати) полностью отражают содержание выполненных исследований.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ВЫВОДОВ

Соискателем использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Объем экспериментального материала включает достаточное количество наблюдений (ретроспективный анализ 1465 историй болезни женщин репродуктивного возраста с воспалительными

заболеваниями органов малого таза, находившихся на стационарном лечении; 485 пациенток в возрасте 18-44 лет в проспективном клиническом обследовании и 50 здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся для подбора контрацепции. Результаты исследования грамотно обработаны с помощью методов вариационной статистики и выполнены с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов.

Материалы диссертационной работы изложены стилистически грамотно ясным литературным языком на 295 страницах машинописного текста и включают следующие основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 356 источников: 271 отечественных и 85 иностранных. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 52 рисунками.

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

НЕДОСТАТКИ РАБОТЫ

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В тексте имеются незначительные оформительские погрешности, которых не лишена любая творческая работа. Однако, несмотря на положительную оценку диссертационной работы, имеется ряд уточняющих вопросов:

КОНКРЕТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

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

Практические рекомендации уже используются в работе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», гинекологическое отделение; ГУЗ «Клиническая больница №5», гинекологическое отделение; ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №7», гинекологическое отделение; ГУЗ «Клинический родильный дом №2», женская консультация; ООО «Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова». Материалы диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов, аспирантов кафедры акушерства и гинекологии, а также слушателей кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и могут быть рекомендованы к использованию в других ВУЗах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Буровой Натальи Александровны: «Острые воспалительные заболевания органов малого таза. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика рецидивов», выполненная по специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология, является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалифицированным трудом, в которой автор решает актуальную научную проблему гинекологии – профилактику хронизации и рецидивирования острого воспаления в половых органах у женщин, что можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное социально-экономическое значение. По актуальности, глубине, объему проведенных исследований и научно-практической значимости диссертация Буровой Натальи Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842

(в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Диссертация Буровой Натальи Александровны: «Острые воспалительные заболевания органов малого таза. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика рецидивов», а также отзыв на нее, обсуждены на заседании врачей и научных сотрудников.

Протокол № 9 от « 18» марта 2020 г.

Главный научный сотрудник
гинекологического отделения
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»,
д.м.н., профессор

Щукина

Н.А. Щукина

Подпись д.м.н, профессора Н.А. Щукиной «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии».

д.м.н.

И.Г. Никольская



шифр специальности: 14.01.01. – Акушерство и гинекология

Адрес организации:

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 а;

телефон: +7 (495) 011-00-42 / факс +7 (495) 623-37-37;

E-mail: guzmoniiag@gmail.com

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**по диссертации Буровой Натальи Александровны на тему:
«Острые воспалительные заболевания органов малого таза. Этиология,
патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика рецидивов»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

Полное наименование организации	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
Сокращенное наименование организации	ГБУЗ МО МОНИИАГ
Адрес организации	101000, Москва улица Покровка, 22 А
Контактный телефон (с кодом)	+7(495) 623-10-54
Адрес электронной почты	guzmoniiag@gmail.com
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Московской области
Сведения о руководителе ведущей организации	Директор – Петрухин Василий Алексеевич, д.м.н., профессор. Заслуженный врач Российской Федерации
Сведения о составителе отзыва	Щукина Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник гинекологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ
Основные работы сотрудников кафедры акушерства и гинекологии	1. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Белоцерковцева Л.Д. Раздел 15.7 «Гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза» в Национальном руководстве «Гинекология». 2017 г. Москва ГЭОТАР-Медиа 1007с. 2. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Попов А. А. Глава 10 «Хирургическое лечение больных с гнойными заболеваниями половых органов» в монографии «Оперативная гинекология» 2018 г. Москва «Медпресс-информ» 320 с. 3. Аршакян А.К., Зароченцева Н.В., Титченко Ю.П., Меньшикова Н.С. Оптимизация ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и

	<p>хроническим эндометритом на этапе прегравидарной подготовки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 5. С. 29-34</p> <p>4. Обоскалова Т.А. Глухов Е.Ю.; Буянова С.Н. и др. Ультразвуковая кавитация в профилактике и лечении акушерско-гинекологических заболеваний.</p> <p>Раздел 3. Методика применения ультразвуковой кавитации при местном лечении и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии Практическое руководство для врачей / Екатеринбург, 2017</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Директор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,
д.м.н., профессор

В.А. Петрухин



Председателю
диссертационного совета Д 208.008.10
ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., профессору М.Е. Стаценко

400131, Россия, г. Волгоград,
площадь Павших Борцов, д. 1
Телефон: +7 (8442) 38-50-05;
адрес электронной почты: post@volgmed.ru

СОГЛАСИЕ ВЫСТУПИТЬ В КАЧЕСТВЕ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Глубокоуважаемый Михаил Евгеньевич!

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» согласен выступить в качестве ведущей организации по диссертации Буровой Натальи Александровны на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Острые воспалительные заболевания органов малого таза. этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика рецидивов» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Директор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,
д.м.н., профессор

В.А. Петрухин

