

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Дубровиной Светланы Олеговны на диссертационную работу
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**

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой чрезвычайно важную, сложную и многогранную проблему практической гинекологии, с частотой встречаемости до 60% [Ross J. et al., 2014; Прилепская В.Н., 2015; Радзинский В. Е., Петров Ю.А., 2017; Пестрикова Т.Ю. и соавт., 2018].

Частота заболеваемости ВЗОМТ за последнее десятилетие у пациенток репродуктивного возраста возросла в 1,5 раза. В Российской Федерации женщины с острыми ВЗОМТ в 40% случаев требуют госпитализации в гинекологические стационары, что повышает экономические затраты на лечение [Леваков С.А. и соавт., 2010; Зароченцева Н.В., 2013; Сенчукова С.Р., Пичигина А.К., 2018].

Обращает на себя внимание изменение клиники течения воспалений в современных условиях, характеризующееся 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 [Sweet R.L., 2012; Сухих Г.Т.,

Шуршалина А.В., 2013; Уткин Е.В., Кулавский В.А., 2015; Бирючкова О.А. и соавт., 2014; Сенчукова С.Р. и соавт., 2018].

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 [Kitaya K. et al., 2014; Холова Д.Ш., 2015; Рахметов Н.Р. и соавт., 2016; Игнатьева Р.Е. и соавт., 2017]. 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 [Bohbot, J.M., 2011; Серов В. Н., Сухих Г.Т., 2014; Порубова Я. П., 2014; Дубровина С.О., 2017; Атанесян Э.Г. и соавт., 2018; Баранов И.И. и соавт., 2019].

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 [Авраменко Н.В., 2014; Тетелютина Ф.К., 2015].

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 [Базина М. И., 2013; Evans-Hoeker E. A., Young S. L., 2014; Герилович Л.А., 2015].

Лечение острого воспаления в органах малого таза несомненно должно быть комплексным и включать антибактериальную, противовоспалительную,

инфузионную терапию. Несмотря на широкий спектр антибактериальных препаратов, использующихся для лечения ВЗОМТ, чувствительность к большинству из них микст-флоры снижена, что обуславливает поддержание вялотекущей воспалительной реакции.

Для уменьшения возможности спайкообразования и улучшения моррофункционального потенциала внутренних половых органов целесообразно использовать иммуномодулирующую, улучшающую регенерацию и обладающую противовоспалительным действием терапию, что может обеспечить применение физических факторов воздействия [Ипатова М.В. и соавт., 2016; Иванова Г.Е., 2016; Юрасов И.В., 2018], которые действительно чаще используются на этапе отсроченной реабилитации.

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 рецидивов 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 на основе оптимизации лечения, предотвращающего переход острой стадии заболевания в хроническую и обеспечивающего профилактику рецидивов.

Для достижения поставленной цели исследование проводилось в четыре этапа. На первом этапе работы для изучения заболеваемости, активности и исходов (хронизация, реконвалесценция) проведен ретроспективный анализ

1465 историй болезни женщин репродуктивного возраста с острыми ВЗОМТ, находившихся на стационарном лечении в период с 2009 по 2015 гг.

На втором и третьем этапе (с 2015 по 2018 год) проведено открытое сравнительное контролируемое рандомизированное проспективное клиническое обследование 485 женщин в возрасте 18-44 лет, разделенных на 3 группы. Контрольная группа исследования включала 50 здоровых женщин репродуктивного периода, остальные 435 пациенток с ОВЗОМТ в госпитальных условиях были разделены на две группы: группу сравнения -180 пациенток и основную - 255 пациенток. Всем больным при поступлении в стационар проводилась комплексная инфузионная, атибактериальная, противопротозойная, противовоспалительная терапия, согласно современным клиническим рекомендациям и приказу МЗ РФ № 532н. Пациенткам группы сравнения на 4-5 сутки от начала медикаментозного лечения назначалась физиотерапия в виде 5-7 процедур ВЛОК или УФО-крови. В основной группе лечение проводилось по разработанному автором алгоритму с ранним со 2-го дня комплексной терапии назначением ФТЛ по оригинальным методикам.

На четвертом этапе была проведена клиническая оценка эффективности усовершенствованного алгоритма лечения у пациенток с ОВЗОМТ.

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 41 опубликованная научная работа (в том числе 15 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 Буровой Натальи Александровны изучена структура, частота встречаемости и клинические особенности течения острых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, госпитализированных в гинекологические стационары г. Волгограда. Впервые проведен многоцентровой мониторинг антибиотикорезистентности доминирующей флоры микробиоты цервикального канала и полости матки у больных с ОВЗОМТ в Волгоградском регионе, которое выявило преобладание метициллин-резистентной (MRSE) и бета-лактамаз продуцирующей (ESBL) условно-патогенной флоры, мало чувствительной к большинству антибактериальных препаратов, используемых в общепринятой терапии. Впервые выполнена оценка функции эндотелия у пациенток с ОВЗОМТ с определением вазоконстрикторных, вазодилатирующих, тромбо- и аромбогенных факторов, а также сосудодвигательной функции эндотелия. Выявлено повреждение эндотелия у пациенток с ОВЗОМТ с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) в виде стойкой вазоконстрикции, тромбогенности и нарушения целостности эндотелия. Обнаружено достоверное повышение 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. Выявлено выраженное нарушение сосудодвигательной функции эндотелия с достоверным снижением эндотелий-зависимой дилатации вплоть до отрицательных значений. Сформирована новая модель патогенеза хронизации острых ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста с учетом микробиологических, иммунологических, эндотелиальных, микроциркуляторных нарушений и вегетативного дисбаланса.

Новые данные патогенеза позволили научно обосновать поэтапный алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ и провести оценку его клинической эффективности.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Автором существенно расширены и углублены представления о клиническом, микробиологическом, микроциркуляторном и вегетососудистом компоненте развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин репродуктивного периода. Систематизированы представления об особенностях микробиоты половых органов и ее антибиотикочувствительности у женщин с ОВЗОМТ. Расширены и углублены представления о значимости изменений иммунитета, способствующих развитию дисфункции эндотелия в патогенетическом механизме ОВЗОМТ. Показано, что эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению макро- и микроциркуляции в воспалительно измененных тканях половых органов, способствует спайкообразованию, поддержанию болевого синдрома, изменения психовегетативных реакций, а также дисбаланса вегетативной и центральной нервной системы с преобладанием симпатикотонии.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении алгоритма лечения пациенток с ОВЗОМТ, учитывающего антибиотикорезистентность и эндотелиальную дисфункцию. Доказана эффективность усовершенствованного комплексного метода лечения с последовательным комбинированным использованием преформированных факторов воздействия в виде улучшения клинико-лабораторных показателей, иммунологического профиля, функции эндотелия, эхографических показателей, морфологического и имmunогистохимического строения эндометрия, а также психовегетативных реакций.

После завершения лечения по предложенному алгоритму наблюдалось улучшение клинического течения заболевания с более быстрым разрешением воспалительного процесса в 98,4% случаев с преобладанием в микробиоте

цервикального канала и полости матки пациенток *Lactobacillus spp.* в концентрации более 10^6 КОЕ/мл.

Предложенный алгоритм лечения способствовал нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, снижению сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов, а также устраниению ЭД в виде достоверного снижения уровней NO, ЭТ-1, ФВ, sICAM-1 и повышения количества тромбомодулина, увеличения ПОВД в ПА до 17%, снижения в 2 раза уровня ДЭК. Эхографические маркеры воспаления отсутствовали у 97,3% пациенток с достоверным снижением индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях более чем в 6 раз. Отмечалось снижение в 15 раз выраженности болевого синдрома с улучшением амплитудно-частотных характеристик альфа-ритма и нормализацией показателя симпато-вагусного соотношения у 89,4% в группе с усовершенствованным алгоритмом ведения, против 4,4 раза в группе сравнения, где нарушения ПЭПЛ с наличием болевого синдрома и высоко частотным альфа-ритмом по данным ЭЭГ сохранялись у 25% пациенток. Это сопровождалось нормализацией показателя симпато-вагусного соотношения. Морфологический и имmunогистохимический анализ эндометрия у пациенток в группе усовершенствованного лечения выявил отсутствие признаков активного воспаления (CD3, CD56, CD138) и повышение LIF, что свидетельствовало о восстановлении рецептивности эндометрия. Значительное улучшение кровоснабжения и морффункционального состояния тканей половых органов способствовало более частому наступлению беременности у пациенток, получавших усовершенствованное лечение (93,7% обследованных), против 52,7% в группе с общепринятой терапией. В группе пациенток, получивших усовершенствованное лечение, беременности характеризовались благоприятным течением в 90% случаев и закончились родами в доношенный срок через естественные родовые пути без осложнений у 93,4% женщин. Полученные результаты внедрения усовершенствованного алгоритма ведения женщин с ОВЗОМТ свидетельствуют о сокращении 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.).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении
диссертации

Диссертация Буровой Натальи Александровны выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ 7.0.11-2011. 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, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 356 источников: 271 отечественных и 85 иностранных. Фактический материал, отраженный автором в 71 таблице, 52 рисунках, наглядно иллюстрирует вполне достаточный объем и качество проведенных исследований.

На всех этапах диссертационной работы автором проведен логический анализ полученных результатов исследования, сделаны исчерпывающие заключения. Стиль и манера изложения материала свидетельствуют об эрудции 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 вопрос: как определялась резистентность к антибиотикам *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoea*?

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. Волгограда: 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 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 научным трудом, в котором автор решает актуальную проблему практической гинекологии – оптимизацию лечения и профилактику рецидивов острого воспаления в органах малого таза у женщин, который 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 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 01.10.2018 г., 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.

Профессор кафедры акушерства и
гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Дубровина Светлана Олеговна

Подпись Дубровиной С.О. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России, д.м.н., профессор

Сапронова Н.Г.



12

» марта

2020 г.

Адрес: Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 39

Тел.: 8-863-323-18-40

e-mail: s.dubrovina@gmail.com

Председателю совета по защите диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук
Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России,
д.м.н., профессору Стаценко М.Е.

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Дубровина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласна быть официальным оппонентом при защите докторской диссертации Буровой Натальи Александровны соискателя 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 в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданном при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Согласна на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку. О месте и дате защиты информирована.

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. Не являюсь работником организации, где выполнялась работа или работает соискатель, его научный руководитель.

Профессор кафедры акушерства и
гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор
Подпись Дубровиной С.О. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России, д.м.н., доцент

Дубровина Светлана Олеговна



31

» ЯНВАРЯ

2020 г.

Сапронова Н.Г.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

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	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Адрес организации	344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Контактный телефон (с кодом)	+7 (863) 250-42-00
Адрес электронной почты	okt@rostgmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе организации	Шлык Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ректор
Сведения о составителе отзыва	Дубровина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
Основные работы	1. Дубровина С.О. Роль хламидий в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза / С.О. Дубровина // Акушерство и гинекология. - 2017. - №2.-С. 119-124. 2. Дубровина С.О. Современные представления о спаечном процессе / С. О. Дубровина // Доктор. Ру. - 2016.- № 3 (120). С. 34-38.

3. Дубровина С.О. Инфекции генитального тракта у женщин с верифицированной при лапароскопии патологией маточных труб и нормальными результатами лапароскопии / С.О. Дубровина., О.А. Ардинцева // Гинекология. – 2018. - №1 (20). – С. 75-77.
 4. Дубровина С.О. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки / С.О. Дубровина., О.А. Ардинцева, М.В. Варичева и др. // Гинекология. –2018. № 20 (5). – С. 33–36.
 5. Дубровина С.О. Актуальные вопросы хламидийной инфекции / С.О. Дубровина., Л.В. Рубаник, О.А. Ардинцева // Акушерство и гинекология. -2019.- № 5. –С. 36-42.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Дубровина Светлана Олеговна

Подпись Дубровиной С.О. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России, д.м.н., доцент

Сапронова Н.Г.



ЯНВАРЯ

2020 Г.