

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор –
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

д.м.н., профессор,
академик-корреспондент РАН,
А.А. Костин



_____ 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Смирновой Дарьи Владимировны на тему «Клинико-лабораторное и морфологическое обоснование использования бактериального липополисахарида в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с бесплодием», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность диссертационной темы

В последние годы существенно возрос интерес исследователей к отдельной нозологии, относящейся к воспалительным заболеваниям органов малого таза, – хроническому эндометриту (ХЭ). Хронический воспалительный процесс в эндометрии является одной из основных причин нарушения менструальной функции, невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток ЭКО, гиперпластических процессов эндометрия и сексуальной дисфункции. Сегодня ХЭ остается достаточно сложной проблемой с точки зрения нозологии, этиологии и патогенетических связей, а также диагностики и лечения репродуктивных нарушений в результате хронического воспаления эндометрия. Учитывая высокие показатели встречаемости ХЭ (у женщин репродуктивного возраста диагностируется в 88% случаев) данное заболевание нельзя игнорировать

при лечении бесплодия. Не до конца понятна причинно-следственная связь между эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Необходимо отметить, что диагностические критерии ХЭ, используемые в исследованиях, различаются, что затрудняет оценку его реальной распространенности. Не полностью выясненные механизмы развития морфофункциональных изменений в эндометрии при ХЭ, недостаточно разработанные малоинвазивные способы их диагностики и прогнозирования не позволяют снизить риск инвазивных вмешательств.

Неспецифическая симптоматика и недостаточная информативность существующих неинвазивных методов диагностики обуславливают необходимость выполнения биопсии эндометрия, являющейся «золотым» стандартом верификации ХЭ, который нередко встречает сопротивление со стороны пациенток и врачей, предпочитающих использовать менее инвазивные способы диагностики. Следовательно, разработка методик с достаточной диагностической ценностью и малой инвазивностью могла бы стать приемлемым решением для всех, как и поиск и разработка новых альтернативных способов лечения данного заболевания.

Таким образом, проблема ХЭ у женщин с бесплодием в настоящее время не решена. Многие аспекты данной патологии эндометрия остаются противоречивыми для гинекологов, репродуктологов, микробиологов и патоморфологов. Наличие разных, иногда диаметрально противоположных, точек зрения современных исследователей на этиологию и патогенез эндометриальной дисфункции, недостаточное количество малоинвазивных методов диагностики и малочисленность адекватных контролируемых клинических исследований по эффективности лечения ХЭ у пациенток с бесплодием, определяют актуальность продолжения изучения данной проблемы.

Поэтому диссертационная работа Смирновой Дарьи Владимировны, посвященная улучшению исходов лечения женщин с ХЭ и бесплодием,

является чрезвычайно актуальной и представляет как теоретический, так и практический интерес.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автору удалось получить новые данные о патогенезе ХЭ у женщин с бесплодием, позволяющие расширить знания в данной научной области. Впервые установлено, что ХЭ у женщин с бесплодием ассоциируется с повышенным содержанием в менструальной крови биомаркеров, характеризующих выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса, гипоксии - малонового диальдегида, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, что позволило автору предложить определение содержания малонового диальдегида в менструальной крови в качестве диагностического теста ХЭ у женщин с бесплодием.

Автором также выявлены особенности перекисного окисления липидов в менструальной крови у данной категории женщин, проявляющиеся активацией процессов перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты.

Особенную ценность представляют результаты исследования эффективности включения бактериального липополисахарида в стандартную схему лечения хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием, так как в научной литературе эти данные практически отсутствуют. В диссертационном исследовании Смирновой Д.В. патогенетически обоснована и доказана эффективность применения бактериального липополисахарида в лечении хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием: на фоне лечения улучшается морфофункциональное состояние эндометрия, ослабляются процессы перекисного окисления липидов, нормализуется антиоксидантная защита, снижается содержание С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, малонового диальдегида,

увеличивается суммарное содержание нитратов и нитритов в менструальной крови, значительно увеличивается частота наступления беременности.

Положения, выносимые автором на защиту, ясно прослеживаются в тексте диссертации. Результаты исследования обоснованы изучением большого объема данных.

Значимость для науки и практической деятельности

Диссертантом уточнены факторы риска развития ХЭ у женщин с бесплодием, наиболее значимыми из которых являются: наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы, нарушений менструальной функции, хронического тонзиллита, табакокурения, среднего образования, вагинита, операций на органах малого таза.

Автором расширено представление о патогенезе хронического воспаления эндометрия у женщин с ХЭ и бесплодием с участием биомаркеров менструальной крови – показателей перекисного окисления липидов, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, суммарного содержания нитратов и нитритов.

Практическая значимость состоит в разработке нового способа диагностики ХЭ у женщин с бесплодием по содержанию малонового диальдегида (решение о выдаче патента по заявке № 2022107705 от 01.03.2023 г. «Способ диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием»). Автором также предложен дополнительный критерий диагностики ХЭ у женщин с бесплодием по содержанию С-реактивного белка.

В диссертационном исследовании Смирновой Д.В. выявленные особенности патогенеза ХЭ позволили научно обосновать и разработать конкретные практические рекомендации, свидетельствующие о прикладном значении полученных автором результатов исследования. Включение в стандартную схему ведения разработанных новых диагностических критериев и комплексной этиопатогенетической терапии ХЭ у женщин с

бесплодием бактериального липополисахарида позволило повысить эффективность терапии хронического воспаления эндометрия.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных диссертантом результатов работы обоснована большой выборкой пациентов: обследовано 90 женщин с ХЭ и бесплодием и 30 здоровых женщин с наличием в супружеской паре изолированного мужского фактора бесплодия, с использованием критериев включения, а также объемом проведенного исследования с применением как современных диагностических, так и статистических методов. Диссертационная работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины.

Диссертационная работа Смирновой Д.В. является завершенным научным исследованием. Был произведен персонифицированный подход в тактике ведения, динамическое наблюдение за пациентами, обоснование выбора метода лечения, создание базы данных, содержащей информацию о 120 пациентках, статистическая обработка, интерпретация и изложение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций и подготовка публикаций по выполненной работе.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения по критериям Колмогорова и Шапиро-Уилка. с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Open Epi», «Statistica 13.0», «MedCalc 7.4.4.1». Для оценки достоверности различий между показателями в исследуемых группах использовался критерий χ^2 Пирсона, U-критерий Манна-Уитни и двухточечный критерий Фишера (Fisher exact 2-tail) (при $p < 0,05$ различия считались значимыми). Данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ((Me (Q25%-Q75%)).

Поиск точки разделения и расчет чувствительности и специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ).

Расчет отношения шансов различных факторов проводился с помощью системы «Open Epi» с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений отношений шансов – ОШ, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%).

Основные положения научной работы аргументированы и достоверно отражают суть выполненного исследования, не вызывая возражений. Выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы и конкретны, вытекают из полученных автором данных, раскрывают цель исследования и поставленные задачи. Практические рекомендации обоснованы и подтверждены результатами исследования.

Рекомендации по использованию полученных результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации, полученные в научном исследовании Смирновой Д.В., могут быть использованы в работе женских консультаций, гинекологических стационаров, научно-исследовательских учреждениях для улучшения результатов лечения женщин с ХЭ и бесплодием. Данные исследования внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России и на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором разработан дизайн исследования с формулировкой цели и постановкой конкретных задач для ее достижения; лично проводила отбор пациенток для проведения анкетирования, клиническо-лабораторного и морфологического

обследования, согласно параметрам включения и невключения в исследуемые группы; проводила динамическое наблюдение за наступлением беременности и ее течением; проанализировала и статистически обработала результаты лабораторно-инструментальных методов в ходе исследования; сформулировала выводы и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Список литературы включает 353 источник, в том числе 192 отечественных и 161 зарубежных. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 10 рисунками. Полученные результаты обработаны современными методами статистического анализа и представлены в виде таблиц и рисунков.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи научной работы, сформулирована научная новизна, а также практическое значение результатов исследования. В обзорных частях диссертационного исследования проведен полный анализ большого количества научных работ, посвященных данной проблеме. Большая часть упомянутой литературы является современной, опубликованной в последние годы.

Первая глава (13-44 страница) посвящена обзору литературы, связанному с современными представлениями об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении ХЭ. Как и полагается, обзор литературы написан в контраверсионном стиле.

Вторая глава (45-54 страница) посвящена описанию клинического материала и методов обследования. Следует сказать, что исследование выполнено на большом числе наблюдений. В работе использованы современные методы диагностики ХЭ у пациенток с бесплодием, они легко

воспроизводимы, имеют стандартные протоколы. Для статистического анализа использованы адекватные задачам инструменты.

Третья глава (55-62 страница) автор описывает результаты сравнительного анализа женщин исследуемых групп: 90 женщин с ХЭ и бесплодием (шифр МКБ-Х N97.8, N 71.1), которые проходили обследование и лечение ХЭ в рамках прегравидарной подготовки и контрольная группа - 30 здоровых женщин с наличием в супружеской паре изолированного мужского фактора бесплодия (шифр МКБ-Х N 97.4), которые проходили прегравидарную подготовку к циклу ЭКО.

Четвертая глава (63-77 страница) посвящена результатам лабораторных и функциональных методов исследования.

Пятая глава (78-94) посвящена влиянию различных способов лечения ХЭ на динамику исследуемых показателей.

Шестая глава (95-118) представляет собой обсуждение результатов проведенного исследования по всем разделам диссертации и их сопоставлению с данными мировой и отечественной литературы.

Выводы соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертационной работы, аргументированы фактическим материалом, а их достоверность базируется на качественном планировании этапов исследования, адекватной обработке данных и использовании статистических инструментов.

Диссертационная работа имеет внутреннее единство, отражает большой личный вклад соискателя.

Диссертация изложена хорошим литературным языком. Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению и стилю изложения научной работы нет.

Степень освещенности основных результатов диссертационной работы

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 4 в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных

изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и в полной мере отражают полученные результаты диссертации.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2021), XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2021), IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Современные аспекты профилактики заболеваний» (Самара, 2021), VIII Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Volga Med Science» (Нижний Новгород, 2022), XIV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2022), VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2022)

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат дает полное представление об основных положениях и выводах диссертации и соответствует ее содержанию, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями ВАК РФ.

Заключение

Таким образом, диссертация Смирновой Дарьи Владимировны на тему «Клинико-лабораторное и морфологическое обоснование использования

бактериального липополисахарида в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с бесплодием», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Герасимова Алексея Михайловича и доктора медицинских наук Кулида Людмилы Викторовны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача: расширено представление о патогенезе хронического воспаления эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием, разработан новый способ диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием по содержанию малонового диальдегида, предложен дополнительный критерий диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием по содержанию С-реактивного белка, научно обосновано включение бактериального липополисахарида в стандартную схему лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием для повышения эффективности терапии хронического воспаления эндометрия.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Смирнова Дарья Владимировна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Настоящий отзыв на диссертацию Смирновой Дарьи Владимировны на тему «Клинико-лабораторное и морфологическое обоснование использования бактериального липополисахарида в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с бесплодием» подготовлен

профессором кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук Семятовым Саидом Мухамматовичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» под председательством зав. кафедрой, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора В.Е. Радзинского, протокол № 13 от 17 апреля 2023 года.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, доцент
(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Семятов
Саид
Мухамматович

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Радзинский
Виктор
Евсеевич

Подпись профессора Радзинского Виктора Евсеевича удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого Совета РУДН, доктор исторических наук, профессор



Курылев
Константин
Петрович