

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Пестриковой Татьяны Юрьевны

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.

Принимая во внимание тенденцию воспалительных заболеваний органов малого таза к стертыму течению, с периодами обострения, а также недостаточно высокую эффективность общепринятых методов их лечения, актуальность темы исследования Буровой Натальи Александровны очевидна.

Воспалительные заболевания органов малого таза остаются одной из наиболее часто встречаемых и социально значимых проблем в акушерстве и гинекологии. В структуре гинекологической патологии ВЗОМТ занимают первое место. Частота этой патологии составляет до 50% среди амбулаторных и стационарных больных [Прилепская В.Н., 2015; Нургалиева Е.В. и др. 2016; Селихова М.С и др., 2018]. Манифестация ВЗОМТ в фертильном, а иногда и в пубертатном периоде способствует стойкому нарушению репродуктивной функции, которая приводит к бесплодию и инвалидизации женщин [Прокопец В. И. и др., 2016; Lanjouw E., 2016; Пестрикова Т.Ю. и др. 2018]. Актуальность проблемы обусловлена не только высокой частотой ВЗОМТ, но и одновременно возрастающими затратами на диагностику и лечение, которые достигают 50-60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [Юрасов И.В., 2014; Г.Т. Сухих, Г.М. Савельева, 2016].

Патогенез ВЗОМТ характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (иммунных, психовегетативных) и локальных изменений

(гемодинамики внутренних половых органов и рецепторного аппарата клеток эндометрия), а также несомненным изменением работы эндотелия сосудов на фоне стойких нарушений перфузии тканей внутренних половых органов при воспалении. Изменение выработки биохимических маркеров и в след за ними сосудистого тонуса действительно приводит к ухудшению макро- и микроциркуляции в воспалительно измененных тканях половых органов, способствуя спайкообразованию и формированию болевого синдрома [Kitaya K. et al., 2014; Рахметов Н.Р. и соавт., 2016; Игнатьева Р.Е. и соавт., 2017; Атанесян Э.Г. и соавт., 2018; Баранов И.И. и соавт., 2019]. Все это способствует нарушению не только репродуктивной функций женского организма в виде бесплодия и невынашивания беременности, но и оказывает влияние на качество жизни пациенток с ВЗОМТ.

Сложность этиопатогенеза ВЗОМТ создает и определенные трудности в лечении. Общепринятая концепция терапии воспалений в органах малого таза включает два этапа. В начале элиминируют повреждающий микробный агент на фоне использования дезинтоксикационной инфузационной терапии, антибактериальной, противовоспалительной терапии и нормализации микробиоценоза влагалища. Несмотря на существующие клинические рекомендации по выбору антибактериальных средств и оптимальной длительности их применения, антибиотикотерапия зачастую оказывается не эффективной из-за роста антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и нарушения микроциркуляции [Козлов Р.С., 2014; Пестрикова, Т.Ю., 2014; Ross J.D.C., 2015; Уткин Е.В., 2015]. Это несомненно способствует рецидивам ВЗОМТ. На втором этапе лечения ВЗОМТ традиционно проводится коррекция метаболических и гемодинамических нарушений, восстановление иммунного и гормонального статусов, профилактика спайкообразования и рассасывание уже сформированных спаек в малом тазу. Нельзя не согласиться, что применение многокомпонентной лекарственной терапии способствует повышению медикаментозной нагрузки и снижает комплаенс пациенток, а более широкое

раннее использование физических факторов воздействия, может снизить риски формирования спаечного процесса и стоимость лечения.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, проблема терапии и реабилитации больных с данной патологией до настоящего времени остается не решенной.

Это подтверждает актуальность выбранной научной проблемы, а ее решение позволит профилировать хронизацию ВЗОМТ, а значит улучшить репродуктивное здоровье женщин детородного возраста.

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

Широкая эрудиция диссертанта в ряде смежных областей – иммунологии, микробиологии, патофизиологии, гистобиохимии позволили на стыке научных дисциплин получить новые знания, реализовавшиеся в положениях, выводах и рекомендациях. Этому важному результату способствовали правильно выбранные теоретический и эмпирический материал и верные методологические подходы.

Соискателем использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Объем экспериментального материала включает достаточное количество наблюдений (1950 пациенток с острым периодом ВЗОМТ: 1465- в ретроспективном исследовании и 435 на проспективном этапе; а также 50 здоровых женщин репродуктивного периода, обратившихся для подбора контрацепции). Результаты исследования грамотно обработаны с помощью методов вариационной статистики и выполнены с использованием программы статистического анализа STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Научная новизна исследования.

Диссертационное исследование отличается научной новизной и отражает потребности практического здравоохранения. Автором впервые изучена и проанализирована структура, распространенность и клиническое течение острых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, госпитализированных в гинекологические стационары Волгоградского региона в современных условиях; впервые выполнен многоцентровой мониторинг антибиотикорезистентности доминирующей микробной флоры цервикального канала и полости матки у больных в остром периоде воспаления в половых органах в Волгоградской области, который позволил выявить низкую чувствительность к широко использующимся антбактериальным препаратам за счет преобладания метициллин-резистентов (MRSE) и бета-лактамаз производящих (ESBL) условно-патогенных контоминантов.

Диссидентом впервые выполнена оценка эндотелия у пациенток с ОВЗОМТ на основе изучения всех 3-х составляющих его функции (сосудодвигательной, тромбогенности и нарушения целостности эндотелия). Доказано развитие у выбранного контингента больных эндотелиальной дисфункции с повреждением эндотелия, проявляющегося стойкой вазоконстрикцией, тромбогенностью и травматизацией эндотелия, с достоверно подтвержденным повышением в сыворотке крови уровней молекул адгезии (sICAM-1), оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора Виллебранда (ФВ) и десквамированных эпителиальных клеток (ДЭК), на фоне снижения тромбомодулина. Впервые у больных с острым ВЗОМТ проведена манжеточная проба на эндотелий зависимую дилатацию плечевой артерии и определены ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия в виде стойкого нарушение сосудодвигательной функции эндотелия с достоверным снижением эндотелий зависимой дилатации вплоть до отрицательных значений.

Патогенез воспалительных заболеваний органов малого таза добавлен новыми знаниями, позволившими сформировать модель хронизации острых

ВЗОМТ в репродуктивном периоде на основе иммунологических, микробиологических, эндотелиальных, гемодинамических и психовегетативных особенностях.

Это позволило обосновать новый этапный подход в лечении острого периода воспаления в органах малого таза у женщин репродуктивного возраста с ранним включением комплексных физических факторов воздействия и оценить его клиническую эффективность.

Следует согласиться с содержанием основных положений диссертации, выносимых на защиту. Особенno хотелось бы отметить авторскую попытку показать эволюционные изменения в различных компонентах развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин, а также системного подхода в их лечении, способствующего оказать влияние с позиции целостного организма, учитывающего изменения, возникающие на системном и локальном уровнях.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики.

В проведенном автором исследовании показаны существенные изменения в клинике, микробиологическом профиле, гемодинамике, вегетососудистом и психоэмоциональном звеньях развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин репродуктивного периода. Расширены представления о микробиоценозе женских половых органов в остром периоде ВЗОМТ. Выявлены особенности антибиотикочувствительности доминирующей условно-патогенной флоры половых органов у женщин с ОВЗОМТ. Расширены и углублены представления о роли популяции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD4+/CD8+), фагоцитарной активности нейтрофилов (НСТ-тест), иммуноглобулинов А, G, М и цитокинов (ИЛ-1 β , 2, 4, 6; TNF α) у больных с ОВЗОМТ. Полученные данные свидетельствуют о влиянии изменений иммунитета на функцию моноклонального слоя эндотелия в виде повышенного синтеза эндотелием молекул адгезии -sICAM-1 вазоконстрикторных,

вазодилатирующих субстанций и тромбогенных факторов (НО, ЭТ1, ФВ), с одновременным снижением уровня агромобогенного фактора, постокклюзионной вазодилатации (ПОВД) в плечевой артерии (ПА) более чем на 10% и повышением количества ДЭК в патогенетическом механизме ОВЗОМТ. Показано, что сбой в работе моноклонального слоя эндотелия сосудов приводит к нарушению макро- и микроциркуляции в воспалительно измененных тканях половых органов, что подтверждается ультразвуковыми и допплерометрическими данными в виде повышения пульсационного индекса и индекса резистентности в маточных и яичниковых артериях более чем в 3 раза. Это способствует спайкообразованию, которое, нарушая архитектонику малого таза, поддерживает и усугубляет болевой синдром, изменяет психовегетативные реакции и нарушает баланс ВНС и ЦНС в виде преобладания симпатикотонического влияния.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основе полученных новых этиопатогенетических данных разработан и внедрен алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ. Эффективность усовершенствованного комплексного алгоритма лечения с использованием физических комбинированных факторов воздействия доказана улучшением клинико-лабораторных данных, иммунологических факторов, функции эндотелия, эхографических показателей, морфологического и имmunогистохимического строения эндометрия, а также психовегетативных реакций.

После завершения лечения по предложенному алгоритму более быстрое разрешение воспалительного процесса наблюдалось у 98,4% пациенток. В микробиоте цервикального канала и полости матки пациенток обнаруживались *Lactobacillus spp.* в концентрации более 10^6 КОЕ/мл. Отмечалась нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета и сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Достоверно купировалась дисфункция эндотелия с нормализацией уровней НО, ЭТ-1, ФВ, sICAM-1 и тромбомодулина, увеличением ПОВД в ПА, достигающем 17% и снижение в 2

раза уровня ДЭК. У большинства пациенток (97,3%) к концу лечения не определялись эхографические признаки воспаления, что подтверждалось нормализацией индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях. Купирование болевого синдрома способствовало улучшению амплитуды и частоты альфа-ритма, а также выравниванию показателя симпато-вагусного соотношения более чем у 85% пролеченных пациенток по усовершенствованному алгоритму. Это сопровождалось у них отсутствием признаков активного воспаления в эндометрии (CD3, CD56, CD138) по данным морфологического и иммуногистохимического исследования. Достигнутое на фоне усовершенствованного лечения выраженное улучшение гемодинамики, морфологии и функционального состояния тканей половых органов обусловило сокращение числа рецидивов ОВЗОМТ в 5 раз. При этом беременности наступили у 93,7% пациенток, что оказалось в 1,8 раз чаще, чем в группе с общепринятой терапией. В целом, беременности у пациенток, получивших лечение по разработанному алгоритму, имели благоприятное течение в 90% случаев, а своевременны роды без осложнений, произошли у 93,4% женщин.

Таким образом, на основании проведенных исследований практическому здравоохранению автором предложен эффективный этапный алгоритм комплексного лечения острых воспалительных заболеваний органов малого таза. 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 и одна статья в зарубежной печати) полностью отражают содержание выполненных исследований.

Оценка содержания диссертации.

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

На всех этапах диссертационной работы автором проведен логический анализ фактического материала, что позволило сделать обоснованные заключения. Стиль и манера изложения материала свидетельствуют о свободном ориентировании в специальности.

Первая глава диссертационного исследования (обзор литературы) посвящена современному состоянию проблемы острых воспалительных заболеваний органов малого таза. Описаны особенности этиологии и патогенеза, диагностики и лечения на современном этапе.

Вторая глава отражает материалы и методы исследования. Диссертационная работа основана на изучении достаточного клинического материала. Объемы выборок являются репрезентативными. Клиническая часть работы проведена в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования. Для повышения эффективности рандомизации автором применялся метод стратификационной (послойной) рандомизации.

Третья глава посвящена оценке результатов собственных наблюдений. Соискателем проводится оценка клинико-диагностических предикторов хронизации ОВЗОМТ, что позволило в четвертой главе сформировать новую модель патогенеза ВЗОМТ и обосновать предлагаемый комплексный алгоритм лечения пациенток в остром периоде воспаления в половых органов.

В пятой главе показана сравнительная эффективность поэтапной терапии пациенток с ОВЗОМТ. Соискателем подробно изучены особенности

иммунологических процессов у обследуемых пациенток, проведена оценка функции эндотелия, особенностей инфекционного статуса и чувствительности доминирующих микроорганизмов к антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Выявлена динамика эхографических параметров, а также проведено исследование морфологической структуры и иммуногистохимической активности эндометрия. Кроме того, автором оценена значимость состояния психовегетативных реакций в реализации выраженности болевого синдрома и хронизации ВЗОМТ. На основании результатов исследований, Буровой Н.А. разработан алгоритм этапного комплексного лечения с ранним включением преформированных факторов воздействия и проведена его клиническая апробация.

В шестой главе проводится обсуждение полученных результатов.

Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы, полностью вытекают из полученных фактов и достоверны, так как опираются на результаты анализа обширного статистического материала и существующую теоретическую и методологическую базу.

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» г. Волгограда. Кроме того, полученные результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный

медицинский университет» Минздрава России и могут быть рекомендованы к использованию в других ВУЗах.

Недостатки работы.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, но необходимо отметить, что не все сокращения, имеющиеся в диссертационной работе представлены в списке сокращений (ФТЛ, ХНЦ и др.).

В качестве дискуссии предлагаю обсудить следующие вопросы:

1. всегда ли при остром процессе, либо при обострении ВЗОМТ имеет место сочетание цервицита, эндометрита, сальпингита;
2. использование физиотерапевтических методов со 2-го дня лечения в стационаре способствует контаминации микробных агентов или снижению их антибиотикорезистентности;
3. какие схемы эмпирической антимикробной терапии Вы считаете наиболее рациональными, с учетом полученных Вами результатов?_____.

Заключение

Диссертационная работа Буровой Натальи Александровны: «Острые воспалительные заболевания органов малого таза. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика рецидивов» является законченным, оригинальным, самостоятельно выполненным научно-квалифицированным трудом. В работе автор решает актуальную научную проблему гинекологии – усовершенствование лечения, способствующего профилактике рецидивирования острых воспалений женских половых органов. Это можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное медико-профилактическое и социально-экономическое значение, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие страны. Выполненное исследование полностью 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.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Дальневосточный государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Пестрикова Т.Ю.

Подпись д.м.н., проф. Т.Ю. Пестриковой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Дальневосточный государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Животова Е.Ю.

Подпись профессора Т.Ю. Пестриковой и доцента Е.Ю.Животовой
«заверяю»

Зам. начальник управления кадрами ФГБОУ ВО ДВГМУ МЗ РФ

Баганова Т.Г.



Адрес: 680000, Дальневосточный федеральный округ, г. Хабаровск,
ул. Муравьева-Амурского, 35.

Телефон: (4212) 30-53-11

E-mail: rec@mail.fesmu.ru

Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.

Тел./факс: (4212) 30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru.

Председателю Диссертационного совета Д 208.008.10
при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н. профессору М.Е. Стаценко

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Пестрикова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный 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.

доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Дальневосточный государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Пестрикова Т.Ю.

Пестрикова

Адрес: 680000, Российская Федерация,
Дальневосточный федеральный округ,
Хабаровский край, г. Хабаровск,
ул. Муравьева-Амурского, 35.
Телефон: (4212) 30-53-11;
E-mail: rec@mail.fesmu.ru

25.02.2020

Подпись профессора Т.Ю. Пестриковой «заверяю»
Начальник управления кадрами ДВГМУ
Шишмакова Е.А.



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 «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России
Адрес организации	680000, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
Контактный телефон (с кодом)	(4212) 30-53-11
Адрес электронной почты	rec@mail.fesmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе организации	Жмеренецкий Константин Вячеславович, доктор медицинских наук, доцент, член-корреспондент РАН
Сведения о составителе отзыва	Пестрикова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
Основные работы	1. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 4. С. 23-28. 2. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Последствия неадекватной тактики проведения терапии антибиотиками у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Вестник общественного здоровья и здравоохранения

	<p>Дальнего Востока России. 2015. № 1 (18). С. 5.</p> <p>3. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Характеристика микробиоты влагалища при сочетании бактериального вагиноза с патологией влагалища и шейки матки воспалительного генеза Гинекология. 2017. Т. 19. № 4. С. 15-19</p> <p>4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрсов И.В. Реабилитационная терапия как составляющая комплексного подхода к лечению хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Гинекология. 2018. Т. 20. № 5. С. 37-41.</p> <p>5. Пестрикова Т.Ю., Юрсов И.В., Юрская Е.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы). Гинекология. 2018. Т. 20. № 6. С. 35-41.</p> <p>6. Пестрикова Т.Ю., Юрская Е.А., Юрсов И.В. Стратегия антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза при антибиотикорезистентности микробных возбудителей Гинекология. 2019. Т. 21. № 1. С. 60-63.</p>
--	---

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Дальневосточный государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Т.Ю. Пестрикова

Адрес: 680000, Российская Федерация,
Дальневосточный федеральный округ,
Хабаровский край, г. Хабаровск,
ул. Муравьева-Амурского, 35.
Телефон: (4212) 30-53-11;
E-mail: rec@mail.fesmu.ru

15.01.2020

Подпись профессора Т.Ю. Пестриковой я заверяю,
Начальник управления кадрами ДВГМУ
Шишмакова Е.А.

