

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Зуева Владимира Михайловича

на диссертационную работу Мотовиловой Татьяны Михайловны «Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Дифференцированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации у женщин с нарушениями фертильности», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Репродуктивный потенциал населения страны и его сохранение обеспечивает ее стратегическую безопасность и здоровье нации. По прогнозам официальных статистических органов и ВОЗ население Российской Федерации сократится к 2035 году на 20 млн человек, что может создать угрозу национальной безопасности страны. Эта ситуация вызвала озабоченность руководства РФ, в связи с чем вышел Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204, в котором первым пунктом значится «обеспечение устойчивого естественного роста численности населения Российской Федерации на период до 2024 года».

Таким образом, сохранение фертильности женщин и обеспечение рождения здоровых детей определяются национальной демографической политикой государства, но не только. Это – социально-демографическая сторона вопроса. С другой стороны, природное предназначение женщины – продолжение рода и каждая женщина и каждая семейная пара мечтает иметь детей. Их отсутствие нередко порождает эмоциональные переживания, психо-эмоциональные расстройства, депрессии, преимущественно у женщин, семейные конфликты, разводы, инициируемые мужчинами. И это психо-социальные последствия бесплодия и невынашивания беременности, которые также влияют на социальные процессы.

В Российской Федерации каждый третий брак бесплодный, частота бесплодия составляет 17,2 - 25%, при этом на долю женского бесплодия приходится 45–50%, мужского 35–40%, частота привычного невынашивания 12-27%.

В последние годы в медицинском сообществе широко используется обобщенный термин «репродуктивные потери», под которым понимают, бесплодие, неудачные попытки ЭКО, привычное невынашивание, неразвивающуюся беременность.

Среди причин нарушения детородной функции у женщин называют патологические состояния эндометрия, его несостоятельность, которые имеют

важное значение, иногда единственное. В данном аспекте всё больше внимания уделяется роли инфекционно-воспалительному процессу и его последствиям, представляющими собой основу для возникновения и прогрессирования морфо-функциональной несостоятельности тканей, включая формирование сосудистых микроциркуляторных нарушений, ишемию и неполноценную регенерацию ткани, фиброза и склероза, а также неадекватную импульсацию стероидных рецепторов. Закономерно, что дистрофические изменения эндометрия, с клинической точки зрения, становятся причиной нарушений менструальной функции и последующих репродуктивных потерь и/или осложнений в процессе имплантации и гестации. Нередко хроническое воспаление в полости матки становится основой для формирования так называемого «тонкого эндометрия», с которым ассоциированы развитие маточной формы бесплодия и неблагоприятные репродуктивные исходы. Отсутствие единых взглядов и решений этой проблемы явились основанием для данного научного исследования.

Таким образом, следует признать, что тема исследования Мотовиловой Татьяны Михайловны является актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна данного исследования очевидна. Выявлены потенциальные клиничко-anamnestические факторы риска формирования гипоплазии эндометрия при персистирующем воспалении в полости матки с дальнейшим исходом в «тонкий эндометрий». Проведен системный анализ закономерностей развития патологического процесса в полости матки с учетом клиничко-anamnestических и этиопатогенетических особенностей заболевания. Определена диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров воспаления ИЛ-6, оксидативного стресса глутатионпероксидазы-1 и эндотелиальной дисфункции растворимого E-селектина, измеряемых в менструальной крови, в оценке функционального состояния эндометрия и установлена положительная корреляционная взаимосвязь между обсемененностью эндометрия инфекционными агентами и уровнем интерлейкина-6 в менструальных выделениях у женщин с хроническим эндометритом (патент на изобретение № 2646373 от 05.03.2018 г. «Способ прогнозирования эндометриопатии у женщин с репродуктивными нарушениями»). Продемонстрирована информативность впервые примененного метода оптической когерентной томографии в визуализации патоморфологических особенностей гипопластического варианта хронического эндометрита и «тонкого эндометрия», разработаны оптические критерии патологии и определены возможности объективизации данного диагностического подхода. Представлена диагностическая ценность новых подходов к скринингу и мониторингу состояния эндометрия в процессе обследования женщин с расстройствами репродуктивной функции. Впервые в эксперименте *in vitro* обоснована целесообразность совместного применения медицинского озона и бактериофагов в лечении

хронического воспаления в полости матки. Предложен этиопатогенетический подход к отбору пациенток с ХЭ для проведения персонализированного лечения в зависимости от особенностей микробной контаминации эндометрия, морфотипа воспаления, с учетом показаний и противопоказаний к медикаментозным и немедикаментозным воздействиям. Научно обоснована целесообразность и эффективность воздействия сочетанных методик лечения (бактериофаголазеротерапия, озono-фаготерапия, сочетанная биорезонансная и антимикробная терапия) и их влияние на различные факторы этиопатогенеза хронического эндометрита (патент на изобретение № 2493863 от 27.09.2013 г. «Способ лечения хронического неспецифического эндометрита»; патент на изобретение № 2612087 от 02.03.2017 г. «Способ лечения хронического воспаления эндометрия»). Патогенетически обоснована и доказана эффективность совместного применения плацентарной и низкоинтенсивной лазерной терапии в восстановлении менструальной и репродуктивной функции у пациенток с «тонким эндометрием» (патент на изобретение № 2655538 от 28.05.2018 г. «Способ лечения эндометриальной дисфункции»). Впервые обоснована, апробирована и внедрена интегральная система поэтапного персонализированного подхода к диагностике, лечению и реабилитации при хроническом эндометрите и «тонком эндометрии» для повышения репродуктивного потенциала у пациенток с данной патологией. Доказано, что разработанная стратегия ведения больных представляет собой новый концептуальный диагностический и лечебный подход к женщинам с «маточным фактором» нарушений фертильности.

Достоверность полученных данных обоснована достаточным объемом клинического, лабораторно-инструментального материала, адекватно проведенной статистической и математической обработкой данных в соответствии с положениями доказательной медицины и не вызывает никаких сомнений. Статистическая обработка данных проводилась с применением параметрических и непараметрических методов, корреляционного и ROC-анализа. Количество наблюдений в сравниваемых группах является достаточным для получения статистически значимых результатов.

Приоритет разработанных способов подтвержден 4 патентами РФ на изобретения.

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

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений женщин с хроническим эндометритом и «тонким» эндометрием. На основе полученных данных полностью раскрыты положения, выносимые на защиту. Комплекс современных методов исследования позволил решить поставленные задачи на

высоком научно-практическом уровне. Проведенные клинические наблюдения, результаты лабораторных, функциональных и морфологических исследований, позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными. Используемые методы статистического анализа являются современными и высокоинформативными и выполнены при помощи пакетов профессиональных программ для статистической обработки. Сформулированные по итогам работы выводы базируются на воспроизводимых и проверяемых данных.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретическая значимость научной работы заключается в том, что диссертантом существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенетических механизмах развития хронического эндометрита, причинах и механизмах формирования «тонкого эндометрия», прогрессирования процесса, проведена оценка лабораторных, инструментальных, функциональных и патоморфологических и иммуногистохимических параметров при данной патологии.

Гинекологической практике и репродуктологии предложены новые способы диагностики хронического эндометрита и «тонкого эндометрия» и прогнозирования возникновения и развития «тонкого эндометрия», в том числе разработан математический калькулятор для расчета индивидуального показателя риска развития «тонкого эндометрия» у женщин с хроническим эндометритом. Разработаны и предложены дополнительные диагностические и прогностические критерии, стандартизирована методика оценки биомаркеров, определяющих риски развития «тонкого эндометрия», прогнозирующие нарушение имплантации. Представлен расширенный алгоритм диагностики хронического эндометрита и прогнозирования возникновения и развития «тонкого эндометрия». Разработаны способы сочетанного применения препаратов поливалентных бактериофагов и немедикаментозных методов в комплексной терапии ХЭ, что эффективно в плане санации эндометрия и потенциально снижает возможный риск неблагоприятных побочных реакций антимикробных химиопрепаратов. Показана диагностическая ценность предлагаемых эндометриальных тестов как составных частей единого оптимизированного алгоритма. Разработан новый способ прогнозирования обсемененности эндометрия в зависимости от уровня интерлейкина-6 в менструальной крови. Предложен способ лечебно-реабилитационных мероприятий при «тонком эндометрии» у пациенток, ранее безуспешно прошедших лечение с применением гормонотерапии, включающий комбинацию внутривенного и внутриматочного введения гидролизата плаценты в сочетании с инфракрасным низкоинтенсивным лазерным излучением,

что является патогенетически обоснованным в связи с улучшением репродуктивных исходов у данной когорты больных.

На основании полученных данных диссертационной работы Мотовиловой Татьяны Михайловны Минздрав Нижегородской области издал информационное письмо «Новые подходы к диагностике и лечению хронического эндометрита и «тонкого эндометрия» у женщин с нарушениями фертильности».

Автором организована и скоординирована работа по направлению культур этиологически значимых возбудителей инфекционно-воспалительных процессов организма из различных ЛПУ г. Нижнего Новгорода амбулаторного и стационарного звена, в том числе акушерско-гинекологического профиля, для подбора, адаптации и повышения литической активности фагов в цикле производства биопрепаратов филиала «Имбио» НПО Микроген.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, девяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Работа изложена на 309 страницах компьютерного текста, содержит 46 таблиц и 33 рисунка. Список литературы включает 503 источника, из них 227 иностранных.

Введение написано аргументировано, логично убеждая в необходимости данного научного исследования. Цель исследования сформулирована конкретно и понятно. В соответствии с поставленной целью определены 10 задач, полностью раскрывающие тему диссертации.

В I главе «Обзор литературы» приведены современные сведения о роли эндометрия в имплантации и развитии беременности, медико-биологических факторах риска возникновения и развития хронического эндометрита и известных патогенетических механизмах возникновения и развития «тонкого» эндометрия. Представлены существующие мировые и отечественные данные о этиологических факторах возникновения и развития данной патологии, морфологического и функционального состояния эндометрия, с точки зрения создания условий для имплантации, роли медиаторов воспаления и иммунной защиты, перекисного окисления липидов при воспалении. Показаны известные методы диагностики хронического эндометрита и их диагностическая ценность. По итогам главы соискатель Мотовилова Татьяна Михайловна дает заключение о том, что, несмотря на активную научно-исследовательскую работу по изучению темы хронического эндометрита и его исходов, данная проблема окончательно не решена, и это диктует необходимость продолжения углубленных исследований в этом направлении. Глава читается с большим интересом, написана хорошим литературным языком.

II глава «Материалы и методы исследования» дает ясное понимание дизайна исследования, используемых методов исследования, в том числе статистических. Методы исследования и статистической обработки данных современны,

стандартизованы, имеют высокую диагностическую ценность, что обеспечивает достоверность полученных автором результатов.

III глава «Клиническая характеристика больных». В главе представлены результаты обследования 570 пациенток с патологией эндометрия (хронический эндометрит, «тонкий эндометрий»), содержит подробную клиническую характеристику пациенток. Были сформированы 2 когорты пациенток, в каждой из которых представлены основная и группы сравнения - 317 и 86 женщин и 111 и 56 пациенток. Особенность всех обследованных женщин - репродуктивные неудачи в прошлом, 390 (68,4%) больных не реализовали свой детородный потенциал.

Глава IV «Возможности ОКТ в оценке состояния эндометрия. ОКТ – гистероскопия». Одна из наиболее интересных глав, отражающих одно из перспективных направлений в отношении неинвазивной диагностики патологических состояний эндометрия — метод оптической когерентной томографии (ОКТ), которая обнаруживает изменения в тканях, давая представление о тонкой структуре тканей. Сегодня это очень актуальная тема, тема оптической биопсии и гистологического исследования тканей в живом организме. Кафедра акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета по сути является пионером в разработке и применении в практике ОКТ, в том числе и для диагностики патологии эндометрия. Глава построена по типу «мини» диссертационного исследования, имеет цели и задачи. Это оправдано, поскольку это абсолютно новое направление, требующее обоснование, разработку метода оптической когерентной гистероскопии (абсолютно новый метод диагностики внутриматочной патологии), выявление критериев оценки метода и определение его эффективности. Были показаны ОКТ-изображения неизмененного эндометрия, картины, соответствующие очаговому или диффузному фиброзу, картины тканевого отёка и полнокровия сосудов. Все ОКТ-картины были подтверждены гистологическим методом. Автором разработаны математические критерии оценки эндометрия, которые легли в основу программного обеспечения метода ОКТ-диагностики. Таким образом, соискатель делает вывод, что ОКТ-картины могут отражать разные состояния эндометрия и фазы воспалительного процесса, а сам метод может быть активно использован в качестве дополнительного не инвазивного метода диагностики патологии эндометрия.

Главы V-IX содержат детальный анализ результатов проведенных функциональных, лабораторных, морфологических методов исследований проводится сравнительный анализ результатов лечения пациенток в разных группах. Все данные приведены в подробных таблицах, с расчетом отношения шансов, доверительного интервала и оценкой статистической значимости. Так, в V главе «Влияние медицинского озона на литическую активность бактериофагов, обоснование сочетанного использования озono- и бактериофагтерапии в лечении хронического эндометрита. Доклинический эксперимент» были изучены «in vitro»

особенности взаимного влияния медицинского озона и бактериофагов и обоснована возможность их совместного использования в лечении хронического эндометрита.

Главы VI-IX содержат детальный сравнительный анализ результатов проведенных методов исследования и лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями при использовании различных лечебных методик. Глава VI. «Сравнительный анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями при различных лечебных мероприятиях». Чрезвычайно интересным в этой главе является исследование биомаркеров в менструальной крови, предпринятые в целях углубленного изучения этиопатогенетических механизмов лечебного воздействия бактериофаго-лазеротерапии при хроническом эндометрите. Было проанализировано состояние местных иммунных механизмов защиты с оценкой динамики провоспалительных цитокинов. Был проведен *корреляционный анализ*, в рамках которого разработана программа, выдающая коэффициенты формулы логистической регрессии на основе полученных данных. Данные, полученные в результате корреляционного анализа, позволили оптимизировать диагностический алгоритм обследования пациенток с ХЭ. Глава VII. «Сравнительный анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у пациенток с «тонким эндометрием» при проведении различных реабилитирующих мероприятий». Изучены и подвергнуты сравнительной оценке параметры ультразвукового доплеровского исследований «тонкого эндометрия», а также изменения концентраций биомаркеров в менструальной крови у женщин с «тонким эндометрием» в исследуемой группе и группах сравнения. С одной стороны, они отражают различные этиопатогенетические механизмы функциональных расстройств в тканях несостоятельного эндометрия, а с другой, — помогают оценить эффективность различных лечебно-восстановительных мероприятий. Следует отметить, что исследование названных биомаркеров ранее не производилось. Проводилась также оценка экспрессии рецепторов половых стероидов — эстрогена и прогестерона. В процессе реабилитации у пациенток с «тонким эндометрием» выявлены более выраженные положительные изменения в отношении увеличения толщины и восстановления нормальной эхоструктуры эндометрия, улучшения его перфузионных характеристик, параметров менструальной крови и рецепторной чувствительности в сравнении с традиционной восстановительной терапией. Глава VII. «Оценка клинической эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с хроническим эндометритом и «тонким эндометрием». В этой главе подробно описано влияние различных методов лечения и реабилитации женщин с хроническим эндометритом и «тонким эндометрием». К одному из достоинств диссертационной работы следует отнести корректность автора, который назвал и описал побочные эффекты (4 пациентки — 4%) НИЛИ в виде кратковременной гипотензии.

Завершающим результатом диагностики, лечения и реабилитации пациенток была оценка репродуктивных исходов при использовании различных лечебно-реабилитационных технологий у пациенток с ХЭ и ТЭ.

Показано, что при сочетанном использовании поливалентных препаратов бактериофагов и облучением эндометрия излучением ИК-лазера беременность наступила статистически чаще (66,7%) чем в аналогичной группе больных после традиционного лечения (57,1%). Частота доношивания беременности до срока родов у больных основной группы также существенно превышала подобный показатель в группе сравнения: 50% в основной группе, 32,1% в группе сравнения. У больных с привычным невынашиванием в анамнезе имело место большее количество пролонгированных и доношенных беременностей после фаголазеротерапии по сравнению с контролем (45% и 30,8% соответственно). Успешное достижение беременности с помощью технологий ВРТ у больных после фаголазеротерапии наблюдалось в 34,2% случаев, в группе с традиционным лечением — в 28,1%. После применения внутриматочных орошений озонированным физраствором в сочетании с введением поливалентных препаратов бактериофагов беременность наступила у 64,8% ранее бесплодных женщин, количество доношенных беременностей у пациенток основной группы с бесплодием в анамнезе также статистически значимо превышало подобный показатель в группе сравнения (51,1% против 32,1%, $p=0,03$). В результате применения биорезонансной электромагнитной терапии в сочетании с антимикробными препаратами вероятность доношивания этих беременностей до срока своевременных родов была статистически значимо выше. Кроме того, после традиционной терапии ХЭ у женщин с различными расстройствами детородной функции в анамнезе чаще встречались гестационные осложнения в ходе наблюдаемой беременности.

В случае «тонкого эндометрия» после сочетанного применения гидролизата плаценты и ИК-лазера беременность наступила у 63% женщин, что было значительно чаще, чем в контрольной группе больных после традиционного реабилитирующего подхода — 50%. Частота доношивания беременности в основной группе статистически значимо превышала такой же показатель в группе сравнения (54,3% и 33,3% соответственно). После проведенной сочетанной плацентарно-лазерной терапии достижение беременности с помощью технологий ЭКО и ПЭ составило 34,1%, своевременные роды зафиксированы у 20,5% женщин. Таким образом, автор убедительно показал, что реабилитация больных с нарушением репродуктивной функции и «тонким эндометрием», включающая сочетанное использование гидролизата плаценты и излучение инфракрасного лазера, восстанавливает структурно-функциональные свойства слизистой полости матки и способствует полноценной имплантации эмбриона, наступлению и развитию беременности.

В последней IX главе приводится обсуждение всех полученных результатов исследования, сравнение их с существующими данными. Автором подробно рассматриваются механизмы патогенеза хронического эндометрита и факторы, приводящие к формированию «тонкого эндометрия». Подробно приводятся клиничко-анамнестические характеристики больных, результаты микробиологического и других лабораторных исследований. Впервые для оптимизации качества экспресс-диагностики патологических состояний эндометрия использован метод оптической когерентной томографии и показана его эффективность. Предложен новый способ вычисления прогностической вероятности развития патологии эндометрия на основе определения комплекса биомаркеров в менструальной крови. Для анализа и предсказания результатов была разработана математическая формула.

Результаты собственных исследований показали значительный saniрующий эффект сочетанных терапевтических методик в сравнении с традиционным лечением ХЭ и высокую эффективность реабилитирующего подхода с применением плацентарно-лазерного воздействия. Главная же цель диагностики и любого лечения расстройств фертильности является восстановление репродуктивной функции женщины. В том смысле автор достиг цели.

В финале главы предложен алгоритм обследования пациенток с нарушением фертильности для исключения «маточного фактора». На основании изученных лабораторных и инструментальных показателей в виде схем предложены новые диагностические критерии хронического эндометрита и «тонкого эндометрия», способы прогнозирования течения заболевания, а также персонализированные подходы к лечению и реабилитации.

Детальный анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили автору диссертационной работы Мотовиловой Татьяне Михайловне обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов. Выводы и практические рекомендации автора логически вытекают из результатов исследования, отражают весь спектр поставленных задач.

Основные результаты исследований по теме диссертации были представлены на международных конгрессах, научно-практических конференциях различного уровня. Результаты диссертации полно опубликованы в 71 печатных работах, из них 29 — в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК, получены 4 патента РФ.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту вопрос: Какие механизмы активации «роста» эндометрия доминируют при сочетанном использовании бактериофаготерапии и низко-интенсивной лазерной терапии?

Заключение

Диссертационная работа Мотовиловой Татьяны Михайловны на тему «Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Дифференцированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации у женщин с нарушениями фертильности» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение научно-практической проблемы по выявлению новых механизмов, критериев диагностики хронического эндометрита и «тонкого эндометрия», новых технологий лечения и реабилитации, что направлено на улучшение репродуктивного потенциала и соответственно материнских и перинатальных исходов.

Работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (в ред. Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Мотовилова Татьяна Михайловна достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)


Зуев Владимир Михайлович

Подпись д.м.н., профессора Зуева В.М. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Заслуженный Врач Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук


Воскресенская Ольга Николаевна

« 18 »

03

2022 г.

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
Телефон: 8(499)248-53-83
E-mail: expedition@sechenov.ru