

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Ларисы Ивановны Мальцевой 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», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационного исследования Мотовиловой Татьяны Михайловны несомненна, так как посвящена проблеме восстановления фертильности у женщин с патологией эндометрия. Хроническое воспаление в полости матки занимает одно из лидирующих мест в современной гинекологической практике и современной репродуктологии, приводя к бесплодию, неудачам вспомогательных технологий, невынашиванию беременности и различным акушерским осложнениям.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра это заболевание относится к одной из основных причин нарушения фертильности у женщин и развивается преимущественно в активном репродуктивном возрасте: максимальная частота хронического воспаления в полости матки (88,2 %) приходится на возрастную группу 21-45 лет. Совершенно очевидна тенденция к росту заболеваемости хроническим эндометритом, что связано с широким применением внутриматочных контрацептивов, медицинскими абортами и эволюцией микробного фактора в виде увеличения роли условно-патогенной микрофлоры и вирусно-бактериальных ассоциаций в качестве возбудителей процесса. Однако в трактовке хронического эндометрита много спорного. Несмотря на то, что инфекция по-прежнему остается главным триггером в развитии хронического воспаления эндометрия, до конца не ясно, воспалительный процесс - следствие измененного и нарушенного микробиома матки или дополнительного инфицирования эндометрия. Очень разные данные по рецептивности эндометрия в условиях хронического воспаления. Состояние

рецепторов, их количество и активность – основа развития репродуктивных неудач, однако заключения по этому вопросу абсолютно противоречивы: от полного отрицания нарушений рецепторного статуса эндометрия до резкого снижения количества и функциональной активности рецепторов к половым гормонам. Неясной остается роль вирусной инфекции в развитии хронического эндометрита и тонкого эндометрия тем более. Известно, что вирусная активность в эндометрии приводит к активации процессов фиброза и склеротических изменений. Подлежат дальнейшему изучению принципы терапии хронического эндометрита, которые на сегодняшний день остаются дискуссионными ввиду отсутствия единой тактики лечения. К спорным относится вопрос применения антибиотиков, их эффективности в восстановлении репродукции, необходимость противовирусной терапии. Действительно, комплексная терапия хронического эндометрита требует переосмысления и использования новых возможностей.

В связи с вышеперечисленным совершенно необходимо и важно дальнейшее проведение исследований в данном направлении. Задачи исследования настоящей работы сформулированы в полном соответствии с целью, которая заключается в повышении эффективности диагностики и терапии хронического эндометрита и его исхода в «тонкий эндометрий» у пациенток с нарушением фертильности путем разработки и внедрения новых диагностических неинвазивных методик и лечебных биотехнологий для оптимизации репродуктивных исходов.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Новизна данного диссертационного исследования очевидна. Диссертантом выявлены потенциальные клиничко-анамнестические 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 эндометрии с учетом клиничко-анамнестических и этиопатогенетических особенностей заболевания.

Определена диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров воспаления ИЛ-6, оксидативного стресса - глутатионпероксидазы-1 и эндотелиальной дисфункции растворимого Е-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.

Автором работы впервые продемонстрирована информативность 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 методик оценки 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 хроническим эндометритом для назначения и 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. Патогенетически обоснована и доказана эффективность совместного применения плацентарной и низкоинтенсивной лазерной терапии в восстановлении менструальной и репродуктивной функции у пациенток с «тонким эндометрием».

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**

Диссертационная работа Мотовиловой Татьяны Михайловны выполнена на репрезентативных клинических выборках пациенток. Статистическая обработка материала проводилась с применением современных информативных параметрических и непараметрических методов с оптимальным выбором статистических величин. Сформулированные в итоге выводы базируются на воспроизводимых и проверяемых данных.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Цель работы и ее задачи полностью согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из содержания диссертации, основаны на достаточном количестве клинических наблюдений больных с хроническим эндометритом и «тонким эндометрием». На основе полученных данных полностью раскрыты положения, выносимые на защиту. Изложенные клинические наблюдения, результаты лабораторных, инструментальных и экспериментальных исследований, позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, совершенно обоснованными.

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

Несомненным достоинством работы Мотовиловой Татьяны Михайловны является ее важное научно-практическое значение.

Автором существенно дополнены и расширены концептуальные представления об этиопатогенетических механизмах развития хронического эндометрита, причинах и механизмах формирования «тонкого эндометрия» как одного из вероятных исходов хронического воспаления в полости матки.

Для практического здравоохранения предложены новые способы диагностики и прогнозирования репродуктивно значимой патологии эндометрия, в том числе с применением математической формулы, созданной на основе данных о биомаркерах, измеряемых в менструальных выделениях пациенток. Разработан новый способ прогнозирования контаминации эндометрия в зависимости от уровня интерлейкина-6 в менструальной крови, что может существенно удешевить и сократить продолжительность диагностического поиска при данной патологии. В целом автором усовершенствован алгоритм диагностики патологии эндометрия у женщин с нарушениями репродукции.

Разработаны методики сочетанного применения препаратов поливалентных бактериофагов и немедикаментозных методов в комплексной терапии хронического эндометрита, что эффективно в плане санации эндометрия и потенциально снижает возможный риск неблагоприятных побочных реакций антимикробных химиопрепаратов. Предложен новый, патогенетически обоснованный, лечебно-реабилитационный подход при «тонком эндометрии» у больных, ранее безуспешно леченных, который включает комбинацию внутривенного и внутриматочного введения

гидролизата плаценты в сочетании с инфракрасным излучением терапевтического лазера.

Разработанные в процессе выполнения и написания данной диссертационной работы научные положения рекомендуются для использования в программах обучения студентов, клинических ординаторов и аспирантов по профилю «Акушерство и гинекология», в циклах повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов и репродуктологов, а также в практической работе центров репродуктивной медицины, женских консультаций, гинекологических отделений стационаров.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа Мотовиловой Татьяны Михайловны изложена на 309 страницах компьютерного текста, содержит 46 таблиц и 33 рисунка; построена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, девять глав, выводы, практические рекомендации, список литературы. В списке литературы 503 актуальных источника, из которых 227 иностранных. Работа имеет четкую структурную и логическую последовательность в изложении материала.

Введение диссертации представлено аргументированно, доказывая целесообразность и своевременность данного научного исследования. Цель исследования сформулирована четко и ясно. В соответствии с целью сформулированы десять задач, которые полностью раскрывают тему работы.

В I главе «Обзор литературы» приведено описание современных взглядов о роли состояния эндометрия в осуществлении репродуктивной функции, а также о причинах, механизмах и факторах риска развития хронического эндометрита и некоторых патогенетических аспектах формирования «тонкого эндометрия». Описаны общепринятые и альтернативные методы диагностики и лечения хронического эндометрита, перспективы их внедрения в практическое здравоохранение. В заключении данной главы автор убеждает в том, что на данный момент много вопросов, касающихся данной проблемы, окончательно не решены и даже контраверсионны, что обосновывает целесообразность продолжения углубленных исследований в этом направлении. Глава написана хорошим литературным языком и читается с большим интересом.

II глава «Материалы и методы исследования» дает ясное представление о дизайне исследования. Применяемые методы исследования и статистической обработки результатов являются актуальными, современными, имеют высокую диагностическую ценность, что обеспечивает достоверность полученных автором результатов.

III глава «Клиническая характеристика больных» содержит подробную разностороннюю клиническую характеристику 570 больных с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Описаны две сформированные когорты больных, в каждой из которых представлены основная группа и группа сравнения. Общей чертой для всех обследованных женщин являлся факт наличия репродуктивных неудач в анамнезе.

В главе IV «Возможности ОКТ в оценке состояния эндометрия. ОКТ – гистероскопия» представлены совершенно новые данные о перспективах применения метода оптической когерентной томографии в диагностической оценке состояния эндометрия. Поскольку метод оптической когерентной томографии представляет собой «прижизненную биопсию» ткани, объединение его возможностей с применением рутинной эндоскопии полости матки может способствовать снижению риска ятрогенных осложнений традиционной биопсии эндометрия. Большой интерес представляют иллюстрации ОКТ-изображений разных состояний эндометрия. Кроме того, в данной главе приведены впервые разработанные объективные критерии оценки структуры эндометрия, что позволило обосновать целесообразность использования данного диагностического подхода.

Главы V-IX содержат анализ результатов исследований, проведенных в рамках данной диссертационной работы. Описаны сравнительные данные лабораторных и морфологических методов по итогам лечебных мероприятий у больных в разных группах. Главы иллюстрированы наглядными диаграммами и понятными таблицами с расчетом отношения шансов, доверительного интервала и оценкой статистической значимости.

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 влияния медицинского озона на бактериофаги с использованием разных терапевтических концентраций и обоснована возможность совместного использования данных лечебных факторов в лечении хронического эндометрита.

Глава VI «Сравнительный анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями при различных лечебных мероприятиях» содержит описание разноплановых лабораторно-инструментальных данных относительно изучения этиопатогенетических

механизмов влияния дифференцированных лечебных факторов, в том числе при помощи оценки биомаркеров в менструальной крови: интерлейкина-6, Е-селектина, глутатион-пероксидазы-1.

В главе VII «Сравнительный анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у пациенток с «тонким эндометрием» при проведении различных реабилитирующих мероприятий» соискателем были описаны и подвергнуты сравнительному анализу изученные параметры ультразвукового и доплерометрического исследования эндометрия и микроциркуляторного русла при «тонком эндометрии», а также динамика уровней биомаркеров в менструальной крови у больных в сравниваемых группах. Отражены изменения экспрессии рецепторов половых стероидов по данным иммуногистохимического исследования «тонкого эндометрия».

В главе VIII «Оценка клинической эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с хроническим эндометритом и «тонким эндометрием» описано влияние различных методов лечения и реабилитации у пациенток с нарушениями фертильности на фоне хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Следует отметить, что в данной главе автор объективно представляет не только полученные позитивные результаты, но в том числе и побочные эффекты в процессе использования различных лечебных методик. В данной главе в качестве завершения проведен анализ репродуктивных исходов в результате применения предложенных лечебно-реабилитационных подходов у обследованных женщин. Автором было показано, что среди больных с бесплодием на фоне хронического эндометрита после применения поливалентных препаратов бактериофагов в сочетании с процедурами ИК-лазера беременность наступила у 66,7 % женщин, что статистически чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного лечения (57,1 %). Частота своевременных родов у больных из основной группы также существенно превышала подобный показатель в группе сравнения: 50 % против 32,1 %. 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 %). 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 хронического эндометрита у женщин с различными расстройствами детородной функции в анамнезе чаще встречались осложнения в ходе наступившей беременности.

Что касается больных с «тонким эндометрием», то после внутривенного и внутриматочного применения гидролизата плаценты в сочетании с процедурами ИК-лазера беременность наступила у 63 % женщин, что было значительно чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного реабилитирующего подхода (50 %). Частота доношивания беременности до срока родов у ранее бесплодных пациенток основной группы 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 %, что приближается к современным общепопуляционным показателям эффективности ВРТ, своевременные роды отмечены в 20,5 % случаев.

Таким образом, автор данного диссертационного исследования убедительно продемонстрировал, что разработанный комплексный подход к прогнозированию и диагностике репродуктивно значимой патологии эндометрия с применением миниинвазивных методик, а также персонализированный лечебно-реабилитационный алгоритм с включением новых биотехнологий с учетом этиопатогенетических аспектов заболевания, обеспечивает восстановление репродуктивной функции у больных.

В последней IX главе диссертации проводится обсуждение всех полученных результатов исследования, сравнение их с известными отечественными и мировыми литературными данными. В рамках обсуждения соискателем рассматриваются этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и факторы, приводящие в итоге к формированию «тонкого эндометрия». С учетом основной цели комплекса диагностических и лечебных процедур у данного контингента больных, а именно — восстановление фертильности, — автору удалось достичь планируемого.



В заключении диссертации приведен разработанный удобный и понятный алгоритм обследования пациенток с нарушением фертильности для исключения «маточного фактора», а также алгоритм персонализированных лечебно-восстановительных мероприятий в зависимости от наличия и характера микробной флоры в полости матки.

Подробный анализ полученных результатов, логичная последовательность и убедительность изложения позволили автору Мотовиловой Татьяне Михайловне представить данную работу как целостный труд с четкой аргументацией всех положений и выводов.

Основные результаты диссертационного исследования были обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, включая международный. Результаты диссертации полно опубликованы в 71 печатной работе, в том числе 33 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, том числе получено 4 патента на изобретения.

Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению и стилю изложения работы нет и ее следует оценить абсолютно положительно.

Положительно оценивая в целом диссертацию Мотовиловой Татьяны Михайловны, хотелось бы задать диссертанту вопросы:

1. Можно ли быть уверенным, что «тонкий эндометрий» это безмикробный и безвирусный процесс с отсутствием хотя бы слабых признаков текущего воспаления?
2. У Вас детально разработаны варианты индивидуальной терапии хронического эндометрита. Но для практической работы все довольно сложно. Можно ли остановиться на универсальной комбинации, например, на сочетании внутриматочной бактериофагоозонотерапии, с наружной лазеротерапией и системными антибиотиками в отдельных случаях?

### **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 углубленному изучению механизмов этиопатогенеза хронического воспаления в полости матки,

обоснованию современных концептуальных основ формирования «тонкого эндометрия», оптимизации диагностического алгоритма при расстройствах репродуктивной функции на фоне хронического эндометрита и «тонкого эндометрия», создания высокоэффективных лечебных и реабилитационных подходов, что обеспечивает улучшение результатов восстановления репродуктивной функции у больных. Работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации 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, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а автор Мотовилова Татьяна Михайловна достойна присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии  
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Мальцева Лариса Ивановна

« 14 » 03. 2022 года



420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань,  
ул. Бутлерова, д. 36; тел.+7(843)267-61-52; факс:+7(843)267-61-51;  
сайт: <http://www.kgma.info>; e-mail: [ksma.rf@tatar.ru](mailto:ksma.rf@tatar.ru)

Подпись д.м.н., профессора Мальцевой Л.И. «заверяю»:

Ученый секретарь  
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент

Ацель Евгения Александровна

