

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Доброхотовой Юлии Эдуардовны 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

Хронический эндометрит — это заболевание, для которого характерна стертость клинических проявлений и наличие морфологических изменений эндометрия в результате длительного воздействия инфекционного фактора, приводящего к нарушению циклической трансформации и рецептивности ткани слизистой полости матки. Хронический эндометрит занимает ведущее место в структуре внутриматочной патологии у пациенток с нарушениями репродуктивной функции. По данным различных авторов, его частота колеблется от 2,8% до 68%, а среди больных с бесплодием и привычным невынашиванием беременности возрастает до 78%. Выявляется положительная корреляция между репродуктивными потерями и наличием хронического эндометрита, поскольку персистирующее воспаление и его последствия препятствуют наступлению и прогрессированию беременности как при спонтанном зачатии, так и при использовании методов вспомогательной репродукции. Хронический эндометрит является самостоятельной причиной бесплодия у 18,8% женщин и фактором невынашивания беременности у 52,1% пациенток. Учитывая, что диагностическая ценность гистероскопии в постановке диагноза хронического эндометрита составляет около 67%, приходится прибегать к морфологическому исследованию биоптатов эндометрия, что связано с риском ятрогенных осложнений и не лишено недостатков при трактовке результатов. Существующие методы лечения также несовершенны ввиду того, что успехи по восстановлению репродуктивной функции у таких женщин относительно невысоки. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении. С учетом высокой медико-

социальной значимости проблемы расстройств фертильности у больных с патологией эндометрия тема диссертационной работы Мотовиловой Татьяны Михайловны является актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна данного диссертационного исследования бесспорна. Автором 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. Впервые диссертантом продемонстрирована информативность инновационного 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. 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 не вызывает сомнений и подтверждена достаточным объемом клинического материала, репрезентативностью выборок, применением актуальных лабораторных и инструментальных диагностических методов, адекватно проведенной статистической обработкой данных в соответствии с основными принципами доказательной медицины.

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

Цель работы и ее задачи полностью согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы в целом соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из содержания диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений пациенток с хроническим эндометритом и «тонким эндометрием». На основе полученных данных полноценно раскрыты положения, выносимые на защиту. Изложенные клинические наблюдения, результаты лабораторных, инструментальных и экспериментальных исследований, позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, абсолютно обоснованными. Методы медицинской статистики, которые были использованы в работе, являются современными и высокоинформативными. 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 данной диссертационной работы заключается в том, что диссертантом Мотовиловой Татьяной Михайловной существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о

патогенетических механизмах развития хронического эндометрита, причинах и механизмах формирования «тонкого эндометрия» как частого исхода длительного протекающего воспаления в полости матки, проведена разносторонняя оценка различных параметров при данной патологии. Для практической работы врачей-клиницистов предложены новые способы диагностики репродуктивно значимой патологии эндометрия, в том числе математическая формула расчета прогностической вероятности развития патологии эндометрия у женщин с нарушениями фертильности на основе трех биомаркеров, измеряемых в менструальной крови. Разработан новый способ прогнозирования обсемененности эндометрия в зависимости от уровня интерлейкина-6 в менструальной крови. Представлен усовершенствованный 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 способ лечебно-реабилитационных мероприятий при «тонком эндометрии» у пациенток, ранее безуспешно леченных, который включает 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.

Научные положения, разработанные в ходе диссертационной работы, рекомендуются для использования в обучении студентов, клинических ординаторов по профилю «Акушерство и гинекология», в программах аспирантуры и для циклов повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов и репродуктологов, а также в работе медицинских центров, клиник репродуктивной медицины, женских консультаций, гинекологических стационаров.

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, которые хорошо иллюстрируют приведенный материал. Список литературы включает 503 источника, из них

227 иностранных. Работа имеет четкую структурную и логическую последовательность в изложении материала.

Введение написано аргументировано убеждая в целесообразности и своевременности данного научного исследования. Цель исследования поставлена максимально четко. В соответствии с ней сформулированы десять задач, которые полностью раскрывают тему работы.

В I главе «Обзор литературы» приведены современные и объективные данные о ключевой роли состояния слизистой полости матки в возможности наступления и прогрессирования беременности, распространенности нарушений репродукции при патологии эндометрия, причинах, механизмах и различных факторах риска развития хронического эндометрита и некоторых патогенетических аспектах формирования «тонкого эндометрия». Описаны известные традиционные и альтернативные методы диагностики и лечения хронического эндометрита, их ценность, перспективность и возможные недостатки в современных условиях. В завершении данной главы автор Мотовилова Татьяна Михайловна делает заключение о том, что, несмотря на многочисленность исследований относительно изучения проблемы хронического эндометрита и его исходов, много вопросов окончательно не решены и зачастую контраверсионны, что обосновывает целесообразность продолжения углубленных исследований в этом направлении. Глава читается с большим интересом, написана хорошим литературным языком.

II глава «Материалы и методы исследования» обеспечивает четкость понимания дизайна исследования. Методы исследования и статистической обработки результатов являются актуальными, современными, стандартизованными, имеют высокую диагностическую ценность, что обеспечивает достоверность полученных автором результатов.

В III главе «Клиническая характеристика больных» представлены результаты обследования 570 пациенток с репродуктивными нарушениями на фоне патологии эндометрия (хронический эндометрит, «тонкий эндометрий»), содержит подробную разноплановую клиническую характеристику больных. В рамках данного диссертационного исследования были сформированы 2 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» приведены одни из наиболее интересных инновационных данных о диагностической ценности и перспективах применения метода оптической когерентной томографии в оценке состояния эндометрия. Метод

ОКТ позиционируется как «прижизненная биопсия» ткани без ее повреждения, что делает сочетание ОКТ с традиционной гистероскопией методом, обеспечивающим миниинвазивное и при этом информативное вмешательство в полость матки с целью диагностики. Данная глава красочно и наглядно иллюстрирована ОКТ-изображениями неизмененного эндометрия, а также различными картинами патологических процессов, что было сопоставлено с морфологическим заключением. Приведены разработанные оптические и численные критерии оценки структуры эндометрия, которые позволили подойти к диагностике максимально объективно и обосновать целесообразность использования данного диагностического подхода.

В главах V-IX приведен подробный анализ результатов, проведенных в рамках данного диссертационного исследования. 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 взаимного влияния медицинского озона и бактериофагов и обоснована возможность их совместного использования в лечении хронического эндометрита.

В главе VI «Сравнительный анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями при различных лечебных мероприятиях» описаны весьма интересные данные относительно углубленного изучения этиопатогенетических механизмов лечебного воздействия различных лечебных факторов при помощи оценки биомаркеров в менструальной крови: интерлейкина-6, E-селектина, глутатионпероксидазы-1. Следует отметить, что комплексное исследование этих биомаркеров в данном субстрате проведено впервые. Было показано, что применение новых эндометриальных тестов позволяет оптимизировать диагностический алгоритм обследования пациенток с нарушениями репродуктивной функции на фоне патологии эндометрия.

В главе VII «Сравнительный анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у пациенток с «тонким эндометрием» при проведении различных реабилитирующих мероприятий» автором были изучены, описаны и подвергнуты сравнительному анализу актуальные показатели ультразвукового исследования с доплерометрией субэндометриального кровотока при «тонком эндометрии», а также изменения концентраций биомаркеров в менструальной крови у женщин в сравниваемых группах. Продемонстрированы 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». Хочется подчеркнуть, что в данной главе автор объективно и корректно описывает не только полученные позитивные результаты, но в том числе и побочные эффекты в процессе использования различных лечебных методик.

В качестве логичного завершающего этапа исследования проведена оценка репродуктивных исходов в результате применения предложенных лечебно-реабилитационных подходов у обследованных больных. В этом аспекте соискателем 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 ХЭ — 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%, $p=0,03$). 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.

Относительно восстановления фертильности при «тонком эндометрии» 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 убедительно показал, что разработанный в процессе диссертационной работы комплексный подход к диагностике патологии эндометрия с применением малоинвазивных и неинвазивных методик, а также персонализированный лечебно-реабилитационный алгоритм, основанный на этиопатогенетических механизмах заболевания, оптимизирует результаты восстановления фертильности у данного контингента 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 к формированию «тонкого эндометрия». Автор обозначил, что основной целью данной работы и всех восстановительных мероприятий у женщин с нарушениями фертильности является восстановление их способности к деторождению, что и было достигнуто в итоге проведенного диссертационного исследования.

В завершении работы автором предложен оригинальный алгоритм обследования пациенток с нарушением фертильности для исключения

«маточного фактора», а также алгоритм лечебно-восстановительных мероприятий в зависимости от наличия и характера микробной контаминации полости матки. Данные алгоритмы четко определяют ниши для различных диагностических и терапевтических подходов.

Детальный анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили диссертанту 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 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.

Диссертация Мотовиловой Татьяны Михайловны оценивается положительно. Существенных замечаний по оформлению, стилю изложения работы и содержанию нет.

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 этиопатогенетических механизмов, прогнозирования и критериев диагностики хронического эндометрита и «тонкого эндометрия», новых технологий лечения и реабилитации, что направлено на улучшение репродуктивных исходов у данного контингента 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 искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
лечебного факультета федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор


Доброхотова Юлия Эдуардовна

Подпись д.м.н., профессора Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук,
доцент


Демина Ольга Михайловна

« 19 » 03 2022 г.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
Телефон: 8 (499)237-40-33
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru