

●ТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) доктора медицинских наук, профессора Давыдова Александра Ильгизировича на диссертационную работу Михалева Сергея Александровича на тему: «Клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и урогенитальной инфекции в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщины», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – акушерство и гинекология и 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

В нашей стране в настоящее время уделяется пристальное внимание проблеме репродуктивного здоровья, тесно связанное с уровнем демографии. Поэтому в настоящее время актуальными являются научные работы, направленные на прегравидарный период, ранние сроки беременности и преждевременные роды. Одной из ведущих причин, ответственных за нарушение репродукции, является хронический эндометрит, который вызывает определенные трудности в диагностике, что объясняется нередко стертой его клинической картиной. Диагностика хронического эндометрита, сопровождающегося бесплодием, по данным отечественных и зарубежных авторов колеблется от 12 до 68%. Снижение эффективности традиционных протоколов лечения хронического эндометрита обусловлено отмеченной в настоящее время возросшей резистентности микробного фактора в полости матки к фармакотерапии. Большое значение в нарушении репродуктивной функции, наряду с хроническим эндометритом, имеет инфекция половых путей. Нарушение репродукции человека при хроническом эндометрите и урогенитальной инфекции может возникнуть как в прегравидарный период, так и во время беременности в виде невынашивания и преждевременных родов. Причины спонтанных преждевременных родов достаточно многочисленны. Но ведущей из них является инфекция генитального тракта. Важно подчеркнуть, что если ранее основной фокус клиницистов был сконцентрирован на инфекционных заболеваниях нижнего отдела полового тракта, то сегодня появляются многочисленные сообщения о роли хронической внутриматочной инфекции в осложненном течении беременности. В литературе имеются сведения о том, что для развития инфекции полового тракта в качестве фонового состояния рассматривают нарушения нормальной микрофлоры с развитием дисбиоза влагалища и полости матки, что в дальнейшем рассматривают как формирование эндогенной инфекции, преимущественно состоящей из условно-патогенной микрофлоры. Известно, что полость матки у здоровых женщины является не стерильной, как считалось ранее. В норме во влагалище и полости матки преобладают лактобактерии (более 80% от всех бактерий – нормоценоз), при снижении их количества (79-20%) диагностируют умеренный вагиноз, а при снижении количества менее 20% - выраженный вагиноз. При этом мы должны понимать, что снижение лактобактерий свидетельствует о наличии других бактерий, в том числе условно-патогенных. Для определения рисков развития

спонтанных преждевременных родов проводят исследование уровня С-реактивного белка в амниотической жидкости, а также уровень белков, характеризующее состояние маточно-плацентарного комплекса.

Таким образом, несмотря на накопленный багаж знаний о развитии патологических процессов эндометрия, до сих пор отсутствует единая концепция патогенеза хронического эндометрита, объясняющая патогенетические основы нарушения репродуктивной функции на его фоне. Поэтому актуальность и научно-практическая значимость диссертационной работы Михалева С.А. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В рамках диссертационной работы проведено комплексное клиничко-морфологическое исследование. В исследование были включены 360 пациенток, работа была респределена на 3 этапа, которые были определены не временным порядком выполнения собственно работы, а период исследования по отношению к беременности: 1) вне беременности с аномальными маточными кровотечениями и бесплодием; 2) во время беременности малого срока (3-12 неделя гестации); 3) во время беременности (22-36.6 недель гестации) со спонтанными преждевременными родами.

В соответствии с дизайном квалификационной работы, автором доказано, что всех пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями дисфункционального генеза и бесплодием следует обследовать для исключения хронического эндометрита и урогенитальной инфекции. Всем пациенткам с диагностированным хроническим эндометритом перед планируемой беременностью целесообразно выполнение ультразвукового исследования с доплеровским картированием для оценки необходимости прегравидарной подготовки, а также проводить ПЦР для исключения дисбиоза матки и бактериального вагиноза. Положение диссертации основано на достаточном количестве клинических наблюдений (360 пациенток), тщательном анализе собранного материала, комплекса использованных методов исследования, включая общеклиническое обследование, лабораторные методы исследования, где представлены самые современные патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование, электронно-микроскопическое исследование, ПЦР и ИФА, а также инструментальные методы исследования. Проведенная статистическая обработка данных не вызывает сомнений.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют цели и задачам.

Достоверность и новизна полученных результатов

Новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Впервые автором разработаны диагностические критерии хронического эндометрита вне и во время беременности. На основании комплексного патоморфологического исследования представлен патогенез развития бесплодия при хроническом эндометрите и урогенитальной инфекции. Впервые показана целесообразность определения

имплантационной возможности эндометрия в периовуляторном периоде с помощью определения экспрессии гликоделина в эндометрии. Так, выявленная продукция гликоделина в эндометрии в фазе пролиферации пациенток с хроническим эндометритом может быть одним из доказательных маркеров бесплодия.

Впервые изучено влияние урогенитальной инфекции на изменения ультраструктуры маточно-плацентарного ложа при маточной беременности малого срока у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Определена значимость инфекционного фактора в развитии бактериального вагиноза, дисбиоза матки и, как следствие, спонтанных преждевременных родов, с помощью ПЦР отделяемого влагалища и матки.

Впервые на основании комплексного определения концентрации белков (АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ, СРБ) в сыворотке крови пациенток со спонтанными преждевременными родами выявлена плацентарная недостаточность в сочетании с функциональными их изменениями.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значение диссертационной работы Михалева С.А. для науки и практики очевидно. Диссертант показал, что пациенток с бесплодием, аномальными маточными кровотечениями, необходимо обследовать на наличие урогенитальной инфекции и хронического эндометрита. Автором представлена целесообразность проведения у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, прегравидарную подготовку, включающую исследование экспрессии гликоделина, половых гормонов, местного иммунитета на 7-10 день (периовуляторный период), а также уровня развития эндометрия на 19-23 день менструального цикла. С целью диагностики хронического эндометрита до наступления беременности необходимо определить уровень лактобактерий, наличие урогенитальной инфекции, а во время беременности дополнительно выявить концентрацию белков в сыворотке крови, ответственных за функциональное состояние маточно-плацентарного ложа.

При широком внедрении в клиническую практику полученных в ходе исследования результатов будет снижена частота нарушений репродуктивных функций женщины за счет своевременной диагностики хронического эндометрита и урогенитальной инфекции вне и во время беременности.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, имеет традиционную структуру построения и состоит из введения, 5 глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам исследования, результатам собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 278 источников, из них 117- отечественных и 161 - зарубежных авторов.

Представленная автором цель исследования соответствует названию научной работы, а задачи исследования логично вытекают из поставленной цели.

Во введении представлены актуальность выбранной темы, цель и задачи исследования, которые полностью отражают этапы достижения поставленной цели. Обзор литературы полный, структурированный, отражает современное представление о проблеме хронического эндометрита, урогенитальной инфекции и связанные с ними бесплодие, осложнение беременности и возникновение спонтанных преждевременных родов.

Во второй главе представленные данные о клинической характеристике обследованных пациентов изложены четко, дополнены таблицами, облегчающими восприятие материала. Выполненная работа распределена на три этапа. Этапы определялись не временным порядком выполнения работы, а периодами исследования частоты хронического эндометрита и урогенитальной инфекции у пациенток по отношению к беременности. Всего в исследование вошло 360 пациенток.

В соответствии с целью и задачами в работе был использован большой набор методов исследования: общеклиническое обследование, лабораторные методы исследования (общие и специальные, последние включают ряд патоморфологических методов исследования: электронно-микроскопическое, иммуногистохимическое, ПЦР в режиме реального времени), инструментальные методы исследования (трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием, гистероскопия с раздельным выскабливанием матки / аспирационная биопсия матки).

Первый этап работы включал 239 пациенток вне беременности, из них 93 пациентки с аномальными маточными кровотечениями, из которых 54 - в сочетании с бесплодием составили первую группу; а 105 пациенток с бесплодием в программе ЭКО включены во вторую группу. С целью определения этиологии аномальных маточных кровотечений, бесплодия и хронического эндометрита диссертантом было проведено выявление урогенитальной репродуктивно значимой инфекции, которая показала наличие ее в первой группе у 59,6% пациенток, а второй – у 65,5%. Спектром возбудителей были факультативные анаэробы, микоплазмы и уреоплазмы, которые, как известно, отличаются высокой контагиозностью, устойчивостью к современным антибиотикам и с трудом поддаются терапии. Если в первой группе пациенток хронический эндометрит был диагностирован в результате развившихся аномальных маточных кровотечений, побудивших обратиться за медицинской помощью, то у пациенток второй группы с бесплодием диагноз хронического эндометрита был установлен при подготовке к процедуре ЭКО при патоморфологическом исследовании пайпель-биопсии. Наряду с выявленными морфо-функциональными изменениями эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом отмечено достоверное различие в отставании в развитии клеток поверхностного эпителия – пиноподий – по сравнению с группой сравнения.

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия к рецепторам половых гормонов выявлено существенное снижение уровня экспрессии в эпителиоцитах желез и строме в ранних стадиях пролиферации и секреции. Данные изменения объясняются развитием фиброзных изменений стромы эндометрия, что приводит к неподготовленности к имплантации blastocysts и ее взаимодействия со слизистой матки. Интересным является полученный факт обнаруженной экспрессии гликоделина во время

пролиферативной фазы менструального цикла у 83,3% пациенток с хроническим эндометритом в отличии от группы сравнения, что может быть одним из фактов патогенетических механизмов развития бесплодия.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD4, CD8, CD20, CD138 продемонстрировали снижение показателей местного иммунитета слизистой оболочки матки у пациенток с хроническим эндометритом.

Таким образом, первый этап диссертационного исследования обосновал необходимость прегравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом, главное направление которой включают ликвидацию урогенитальной инфекции, восстановление толщины эндометрия и местного иммунитета.

Второй этап работы посвящен изучению воздействия урогенитальной инфекции на течение беременности малого срока. В данный фрагмент работы были включены 19 пациенток с беременностью до 12 недель гестации, которые добровольно отказались от сохранения наступившей беременности. При обследовании и на основании анамнестических данных, женщины были распределены на две группы: беременные пациентки с выявленной урогенитальной инфекцией, перенесшие в анамнезе многократные внутриматочные манипуляции, включая аборт, и диагностированный хронический эндометрит – 11 женщин, составившие первую группу; 8 пациенток без отягощенного акушерского анамнеза – вторая группа. После выполненного медицинского аборта полученный материал исследовался светооптически и на ультраструктурном уровнях.

Проведенное исследование показало, что при беременности малого срока у женщин, имевших в анамнезе многочисленные прерывания беременности, урогенитальную инфекцию, в маточно-плацентарной области выявлены значительные ультраструктурные изменения в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, децидуальных клетках, эндотелиоцитах кровеносных сосудов. Данные изменения вызывают глубокую гипоксию, нарушение трофики в маточно-плацентарной области и, как следствие, осложнение беременности и родов.

Третий этап работы посвящен исследованию пациенток во время беременности (22-36,6 недель гестации) со спонтанными преждевременными родами. В исследование были включены 102 беременные, 90 из которых в сроке гестации 22-36,6 недель – группа спонтанных преждевременных родов и 12 пациенток в сроке гестации 38-41 неделя - группа своевременных родов. При обследовании пациенток со спонтанными преждевременными родами у 64 из 90 пациенток был выявлен отягощенный акушерский анамнез в виде угроз прерывания беременности, неразвивающейся маточной беременности, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, бесплодия, потребовавшее проведение ЭКО, медицинские аборт, антенатальная гибель плода, а также диагностированная в анамнезе урогенитальная инфекция и хронический эндометрит. Из 90 пациенток со спонтанными преждевременными родами 70 были родоразрешены путем операции кесарева сечения, у 20 – самопроизвольные преждевременные роды. Большая часть пациенток (71 из 90) имела время безводного периода до 24 часов. Проведенная ПЦР в режиме реального времени на наличие

урогенитальной инфекции в отделяемом влагалища (сразу при преждевременном излитии вод) и матки (во время кесарева сечения) от 24 произвольно отобранных пациенток со спонтанными преждевременными родами, показала выявленный дисбиоз матки у 75,0% и бактериальный вагиноз у 45,8% по сравнению с женщинами, родившими в срок. При этом у пациенток со спонтанными преждевременными родами и выраженным дисбиозом снижение лактобактерий сочеталось с диагностированной условно-патогенной флорой в половине случаев. Патоморфологическое исследование последов (в сочетании с ПЦР отделяемого женского полового тракта) показало значимость как восходящего, так и гематогенного инфицирования в развитии преждевременных родов. Наряду с этим было определено с помощью иммуноферментного анализа концентрация С-реактивного белка и белков, ответственных за состояние маточно-плацентарного комплекса (АМГФ, ПАМГ, ТБГ), в образцах амниотической жидкости, в венозной материнской и пуповинной крови, полученных у тех же 24 пациенток со спонтанными преждевременными родами. Уровень С-реактивного белка в сыворотке материнской крови пациенток со спонтанными преждевременными родами в два раза выше, чем у пациенток, родивших в срок. Отличие показателей ТБГ материнской сыворотки от референсных значений были выявлены у 50,0% со спонтанными преждевременными родами, показатели АМГФ у 43,0%, показатели ПАМГ у 36,0% пациенток.

Таким образом, полученные результаты согласуются с патоморфологическими исследованиями плаценты, которые выявили инфекционно-воспалительные изменения, характеризующиеся различными путями инфицирования: в 40% наблюдений – восходящий, в 20% - гематогенный, в 10% - прямой, в 30% смешанный.

В IV главе представлен подробный анализ и обсуждение полученных результатов, их сопоставление с данными других авторов, что позволило диссертанту грамотно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Материалы диссертации могут быть использованы в педагогическом процессе студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов факультета усовершенствования врачей, в работе гинекологических стационаров и женских консультаций.

По материалам диссертации опубликовано 15 работ, из них 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертация Михалева Сергея Александровича на тему «Клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и уrogenитальной инфекции в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщины», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – акушерство и гинекология и 14.03.02 – патологическая анатомия, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи – снижение частоты нарушений репродуктивной функции женщины за счет своевременной диагностики хронического эндометрита вне и во время беременности. По научной

новизне и практической значимости диссертационная работа Михалева Сергея Александровича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации от 21.04.2016 года №355, от 02.08.2016 года №748). Михалев Сергей Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – акушерство и гинекология и 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии института
клинической медицины Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Первый
Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

А.И. Давыдов

« 06 » 11 2019г



ДПИ ЗАКЛЕРЮ
И.В. Комеркина
06 11 19

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

E-mail: rektorat@mma.ru

Телефон: +7 499 248-05-53