

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Директор ГБУЗ**

**МОНИИАГ**

**доктор медицинских наук**

**профессор В.А.Петрухин**



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Министерства здравоохранения Московской области на диссертационную работу Михалева Сергея Александровича на тему: «Клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и урогенитальной инфекции в патогенезе нарушений репродуктивных функций женщин», представленную к защите в диссертационный совет

Д 208.072.15 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

14.01.01 – акушерство и гинекология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

### **Актуальность темы диссертации**

В нашей стране уделяется особое внимание проблеме репродуктивного здоровья, тесно связанное с уровнем демографических показателей. Чрезвычайно актуальными являются работы, направленные на прегравидарный период, ранние сроки беременности и преждевременные роды. Одной из ведущих причин, приводящих к нарушению репродукции вне беременности, относится хронический эндометрит, вызывающий определенные сложности в диагностике. Это обусловлено, прежде всего, стертой его картиной при бесплодии. Как известно, в последнее время произошла эволюция микробного агента, вызывающего хронический эндометрит, в сторону преобладания в эндометрии ассоциаций факультативно- и облигатно-анэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов, которые приводят к развитию вялотекущих и атипичных форм заболевания, что и объясняет трудность диагностики данного заболевания и снижает

эффективность существующих протоколов лечения хронического эндометрита. Помимо хронического эндометрита в нарушении репродуктивной функции играет большую роль урогенитальная инфекция.

Основными важными периодами по отношению к нарушению репродукции человека при хроническом эндометрите и урогенитальной инфекции являются прегравидарный период, ранние сроки беременности, связанные с невынашиванием, и преждевременные роды.

Преждевременные роды обусловлены различными причинами, к главной из них, относится инфекция генитального тракта. В этом аспекте интересно изучение роли субклинической урогенитальной инфекции в генезе преждевременных родов. Учитывая вышеизложенное, тема диссертационного исследования С.А. Михалева «Клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и урогенитальной инфекции в патогенезе нарушений репродуктивных функций женщин» является актуальной.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На основании комплексного патоморфологического исследования автор представил патогенез развития бесплодия при хроническом эндометрите и урогенитальной инфекции. Впервые разработаны диагностические критерии хронического эндометрита вне и во время беременности. Впервые показана целесообразность определения имплантационной возможности эндометрия в периовуляторном периоде с помощью определения экспрессии гликоделина в эндометрии. Выявленная продукция гликоделина в эндометрии в фазе пролиферации у пациенток с хроническим эндометритом может быть одним из доказательных маркеров бесплодия. Впервые изучено влияние урогенитальной инфекции на изменение ультраструктуры маточно-плацентарного ложа при маточной беременности малого срока у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Впервые 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.

## **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа по изучению клинико-морфологических проявлений хронического эндометрита и урогенитальной инфекции в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщины выполнена на большом клиническом материале - в исследование были включены 360 пациенток. Работа была распределена на три этапа. Этапы определялись не временным порядком выполнения работы, а периодом 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.

Для решения поставленных задач в работе использован комплекс методов исследования: общеклиническое обследование, лабораторные методы исследования, среди которых общие и специальные (патоморфологическое исследование эндометрия в течение всего менструального цикла с оценкой состояния зрелости эндометрия, патоморфологическое исследование абортного материала и плаценты; оценка инфекционного статуса женщины путем проведения бактериоскопического и бактериологического исследования материала из влагалища и цервикального канала, а также ПЦР возбудителей урогенитальной инфекции в отделяемом канала шейки матки и эндометрия; иммуногистохимическое исследование эндометрия в течение всего менструального цикла с антителами к рецепторам половых гормонов – эстрогена и прогестерона, гликоделину; изучение местного иммунитета с помощью антитела к CD4, CD8, CD20, CD138; электронно-микроскопическое трансмиссионное исследование абортного материала для оценки ультраструктурных изменений маточно-плацентарной области; исследование отделяемого влагалища и матки с помощью ПЦР сразу после преждевременного излития околоплодных вод, а также материала из матки во время операции кесарева сечения с целью определения частоты выявления лактобактерий от всей бактериальной нагрузки на 10000 клеток, выявление условно-патогенной и патогенной микрофлоры; определение уровней белков с помощью ИФА: альфа2-микроглобулин фертильности (АМГФ/гликоделин), плацентарный  $\alpha$ 1-микроглобулин (ПАМГ), антигенно идентичный IGFBP1 - белку, связывающему инсулиноподобные факторы роста, и трофобластический  $\beta$ 1-гликопротеин (ТБГ) и С-реактивный белок в амниотической жидкости, венозной крови матери и пуповинной крови; инструментальные методы исследования). Проведена адекватная статистическая обработка данных. Все это позволило автору в полном объеме охарактеризовать клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и урогенитальной инфекции у женщин вне и во время

беременности, сформулировать логичные выводы, которые следуют из полученных результатов. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций сомнений не вызывает.

### **Значимость для науки и практики данных, полученных автором**

Полученные автором систематизированные данные свидетельствуют о необходимости проведения обследования пациенток с бесплодием, аномальными маточными кровотечениями на наличие урогенитальной инфекции и хронического эндометрита. Автор предлагает пациенткам с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, в качестве прегравидарной подготовки на 7-10 день менструального цикла исследовать уровень экспрессии гликоделина, половых гормонов, местного иммунитета, а также уровень развития пиноподий на 19-23 день менструального цикла.

С целью диагностики хронического эндометрита до возникновения беременности необходимо определить уровень лактобактерий, наличие урогенитальной инфекции, а во время беременности – дополнительно выявить концентрацию белков (СРБ, АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ) в сыворотке крови для оценки функционального состояния маточно-плацентарного ложа.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологических отделений ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ», ГБУЗ «Центра планирования семьи и репродукции ДЗМ». Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, интернов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автор изучил отечественные и зарубежные источники литературы, участвовал в патоморфологической диагностике гистологических препаратов эндометрия данных пациенток, самостоятельно анализировал и обобщал полученные данные, родоразрешал пациенток со спонтанными преждевременными и своевременными родами, в том числе путем операции кесарева сечения. Диссертантом самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных данных. Автор принимал участие в формулировке научных положений и выводов, написании статей по результатам исследования для публикаций.

Диссертация изложена на 144 страницах печатного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 34 рисунками; состоит из введения, 5 глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам исследования, 3 глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 278 источников: 117 –отечественных и 161 зарубежных авторов.

Автореферат и публикации в полном объеме отражают задачи и полученные результаты исследования.

По материалам исследования 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. Результаты исследования доложены на 6 международных и всероссийских конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Сергея Александровича Михалева «Клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и урогенитальной инфекции в патогенезе нарушений репродуктивных функций женщин, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – акушерство и гинекология, 14.03.02 – патологическая анатомия, выполненное под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Галины Михайловны Савельевой и доктора медицинских наук, профессора Игоря Ивановича Бабиченко, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – снижение частоты нарушений репродуктивной функции женщин за счет своевременной диагностики хронического эндометрита и урогенитальной инфекции. Результаты исследования имеют важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии, репродуктологии и патологической анатомии. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Сергея Александровича Михалева соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 №842 в редакции от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – акушерство и гинекология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв на диссертацию Сергея Александровича Михалева обсужден и одобрен на заседании ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (протокол № 40 от ...24. октября 2019г.).

Заместитель директора

ГБУЗ МОНИИАГ по научной работе

доктор медицинских наук по

специальности 14.01.01 - акушерство и

гинекология, профессор РАН



Н.В. Зароченцева

Подпись д.м.н., профессора РАН Н.В. Зароченцевой « заверяю»

Ученый секретарь

ГБУЗ МОНИИАГ д.м.н.



И.Г. Никольская

Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а

Телефон: +7 495 623-36-80; e-mail: [guzmoniiag@gmail.com](mailto:guzmoniiag@gmail.com)

